

Doctorat en Farmacologia

**DESCRIPCIÓ DE L'EVOLUCIÓ
DEL TRACTAMENT
FARMACOLÒGIC EN PACIENTS
AMB ESCLEROSI MÚLIPLE**

MEMÒRIA

Autora: Natàlia Vilardell Navarro

Director: Albert Figueras Suñé

Convocatòria: Maig 2011

RESUM:

L'esclerosi múltiple és una malaltia inflamatòria, autoimmunitària, crònica, desmielinitzant del sistema nerviós central que es presenta, principalment en adults joves, d'etiologia desconeguda però amb implicacions genètiques i immunològiques, caracteritzada per l'aparició de signes i símptomes neurològics variats, que amb el temps poden progressar implicant una discapacitat neurològica important que pot acabar incapacitant al pacient en la realització de les seves activitats bàsiques.

En l'última dècada, s'han desenvolupat nous fàrmacs que contribueixen en reduir la freqüència d'aparició de brots, retardar la incapacitat i la disfunció cognitiva associades i reduir la progressió de l'atròfia cerebral, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida del pacient.

Aquests fàrmacs són medicaments d'ús hospitalari, que per les seves característiques farmacològiques queden reservats a tractaments que es diagnostiquen, dispensen i controlen des del medi hospitalari, amb especial control per part de l'administració sanitària. Això fa que els malalts tractats amb aquests medicaments estiguin sotmesos a un control estricte per part de l'especialista, que avalua la resposta i l'adherència al tractament, i la necessitat de qualsevol modificació o intervenció considerant l'evolució clínica i les comorbiditats associades.

En aquest treball s'han registrat les característiques demogràfiques, clíniques i terapèutiques de pacients en tractament per l'esclerosi múltiple dispensats des d'un servei de farmàcia hospitalari.

ÍNDEX

	Pàgina
1. INTRODUCCIÓ	
1.1 DEFINICIÓ	1
1.2 ETIOLOGIA	1
1.3 EPIDEMIOLOGIA	2
1.4 FISIOPATOLOGIA	3
1.5 DIAGNÒSTIC	5
1.6 CLÍNICA	6
1.7 FORMES DE LA MALALTIA	7
1.8 IMPACTE DE LA MALALTIA	9
1.9 CURS CLÍNIC - MESURES DE PROGRESSIÓ	9
1.10 TRACTAMENT AMB FIM	10
1.11 ALTRES TRACTAMENT COADJUVANTS	17
1.12 CRITERIS DE RESPOSTA TERAPÈUTICA	18
1.13 ESCALAT TERAPÈUTIC	18
1.14 TRACTAMENT DE LA SEMIOLOGIA ASSOCIADA	19
1.15 ASPECTES ECONÒMICS DEL TRACTAMENT	20
2. JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS	21
2.1 MATERIAL I MÈTODES	22
2.2 CRITERIS DE SELECCIÓ DE PACIENTS	22
2.3 LLISTAT DE FIM DISPONIBLES	22
2.4 VARIABLES DEMOGRÀFIQUES, CLÍNiques I FARMACOLÒGIQUES	22
2.5 DESCRIPCIÓ DELS MOTIUS DE CANVI I INTERRUPCIÓ DEL TRACTAMENT AMB FIM	23
2.6 ANÀLISI ESTADÍSTICA	23
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	24
3.1 EVOLUCIÓ DELS TRACTAMENTS AMB FIM	25
3.2 MOTIUS DE RETIRADA DELS TRACTAMENTS AMB FIM	27
3.2.1 RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER MOTIU DE NO RESPOSTA	28
3.2.2 RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER MOTIU DE NO TOLERÀNCIA	28
3.3 RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER EXITUS DEL PACIENT	29
3.4 EFECTES ADVERSOS	29
3.5 ALTRES TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS	32
4. DISCUSSIÓ	34
5. CONCLUSIONS	37
6. BIBLIOGRAFIA	39
7. ANNEXES	43

1. INTRODUCCIÓ

En aquesta memòria es descriu un estudi observacional de pacients afectats per esclerosi múltiple (EM) i en tractament amb fàrmacs modificadors de la malaltia. En els apartats següents es revisa el coneixement actual sobre aquesta malaltia, per tal de tenir una base per a fer l'anàlisi posterior.

1.1. DEFINICIÓ:

L'esclerosi múltiple és una malaltia neurològica crònica degenerativa caracteritzada per la desmielinització del sistema nerviós central (SNC) constituït pel cervell i la medulla espinal, com a conseqüència d'un procés autoimmunitari⁽¹⁾.

Envoltant i protegint les fibres nervioses del SNC, en els axons neuronals hi ha una substància formada per proteïnes i lípids, una lipoproteïna, anomenada mielina que facilita la conducció dels impulsos elèctrics entre les fibres nervioses.

En l'EM la mielina s'inflama i és destruïda per acció del propi sistema immunitari⁽²⁾. Aquestes àrees inflamades (plaques) del SNC, cicatritzen (esclerosi) de manera que es perd la capacitat de transmissió d'impulsos elèctrics des de i cap el cervell. Aquestes lesions són les responsables de la simptomatologia característica de la malaltia, que es pot manifestar en forma de brot o progressar al llarg del temps.

Les lesions es caracteritzen per la infiltració de limfòcits i monòcits que accedeixen al SNC al travessar la barrera hematoencefàlica (BHE) i/o plexes coroides i observant-s'hi graus variable de desmielinització, de lesió axonal i de pèrdua d'oligodendròcits (cèl·lules responsables de la formació de mielina a nivell del SNC). Tot i que es considera que la mielina del SNC és la principal diana del procés autoimmunitari, també s'observen lesions en altres zones com l'escorça cerebral, l'hipotàlem, el nervi i tracte òptic i el tronc cerebral.

S'han descrit quatre patrons anatomopatològics diferents de desmielinització⁽³⁻⁵⁾ que podrien explicar l'heterogeneïtat clínica de la malaltia i l'heterogeneïtat de resposta dels pacients als tractaments.

1.2. ETIOLOGIA:

Actualment l'etiologia de la malaltia és desconeguda, però s'han implicat factors:

- Factors genètics: Es considera que intervenen varis gens, en número indeterminat, que contribueixen amb risc diferent, en el desenvolupament de la malaltia.
- Factors ambientals: L'exposició a agents infecciosos durant la infància i/o adolescència com virus Epstein-Barr, virus Herpes humà tipus 6, coronavirus i *Chlamydia pneumoniae* s'ha considerat un factor de risc important⁽⁶⁾. Un altre factor ambiental possiblement relacionat és el tabaquisme.

Mentre que l'exposició solar i el seu paper en la síntesi de vitamina D s'ha definit com a factor protector de la malaltia⁽⁷⁾.

1.3. EPIDEMIOLOGIA:

La incidència i prevalença de l'EM s'han estudiat extensament i actualment, s'accepten una sèrie de premisses⁽⁸⁾:

- La freqüència de la malaltia varia amb la latitud, de manera que a l'allunyar-se de l'equador, aquesta augmenta en ambdós hemisferis.

L'explicació d'aquest comportament geogràfic no està molt clar, probablement s'expliqui pel component genètic i ambiental característics de cada àrea. **Figura 1.**

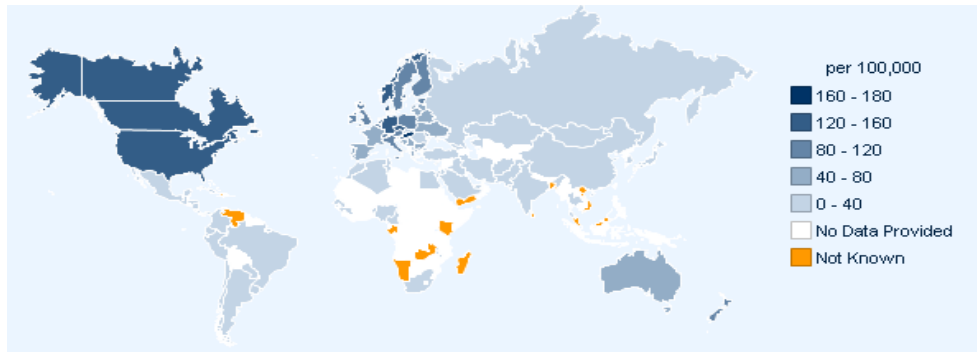


Figura 1. Prevalença mundial de l'EM.

A Espanya, els diferents estudis de prevalença realitzats mostren xifres que varien entre 43 i 79 casos per 100.000 habitants, amb un mínim d'unes 30.000 persones afectades per aquesta malaltia⁽⁹⁾.

- La malaltia és més freqüent en la raça blanca que en altres races. Les àrees amb risc mig i elevat d'aparició d'EM són zones amb majoria de població de raça blanca.

- L'EM és una malaltia d'adults joves amb edat mitja d'aparició de 30 anys, però amb una gamma d'edats molt àmplia, aproximadament dels 10 als 59 anys.

- En la distribució per sexes, l'EM s'observa en major freqüència en dones adultes amb una raó de 2:1. Aquest fet es relaciona amb diferències en la funcionalitat de l'eix hipotàlem-hipòfisi-glàndula suprarenal⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

S'ha descrit que durant l'embaràs el número de brots clínics de la malaltia es veu significativament reduït, mentre que en el primer trimestre post-part el risc augmenta, relacionant-se amb la influència de les hormones⁽¹²⁾.

- En aquests últims anys, ha augmentat el nombre de diagnòstics d'EM en pacients pediàtrics. En aquesta franja d'edat no s'observen diferències en funció del sexe sinó que es considera una raó entre el sexe femení i el masculí d'1:1.

1.4. FISIOPATOLOGIA:

Els diferents incidents patogènics que podrien actuar en el desenvolupament d'aquesta malaltia desmielinitzant autoimmunitària són: **Figura 2.**

1.- Activació de limfòcits T específics front a antígens de mielina:

Les persones amb una susceptibilitat genètica per l'EM presenten cèl·lules T autorreactives en sang específiques per a determinats antígens presents en el SNC. No es coneixen exactament les causes que contribueixen a l'activació d'aquestes cèl·lules, però actualment es pensa que té lloc per mecanismes de mimetisme molecular o per activació policlonal a través de superantígens bacterians o vírics.

Un cop les cèl·lules T autorreactives s'han activat en la perifèria, té lloc una resposta immunitària que conduirà a la extravasació de cèl·lules inflamatòries cap al SNC i a la destrucció de components neuronals.

Els antígens principalment implicats en la malaltia són la proteïna mielínica bàsica (MBP), la proteïna proteolipídica (PLP) i la glicoproteïna mielínica dels oligodendròcits (MOG), entre d'altres no relacionats amb la mielina.

2.- Infiltració de les cèl·lules inflamatòries al SNC:

Les cèl·lules T activades, produeixen factors proinflamatoris que activen les cèl·lules endotelials provocant un augment de l'expressió de molècules d'adhesió implicades en l'extravasació i migració de cèl·lules inflamatòries a l'interior del SNC.

Altres cèl·lules implicades en la mediació d'aquest procés són les citosines, que estimulen el moviment dels leucòcits i regulen la seva migració cap a zones inflamades. També les metal·loproteïnases, que degraden la membrana basal de la BHE i la matriu extracel·lular facilitant la transmigració i l'entrada de cèl·lules inflamatòries al SNC, aquestes cèl·lules també es relacionen amb la lesió directa de la baina de mielina i la pèrdua axonal.

El procés de pèrdua axonal es produeix com a conseqüència de l'ambient inflamatori derivat de la participació de citosines, anticossos, enzims proteolítics i radicals lliures produïts per les cèl·lules immunitàries activades, per les cèl·lules de la glia i per la falta d'aportació de nutrients a l'axó per part de la mielina. Aquest procés constitueix un aspecte clau en la patogènia de la malaltia ja que es considera el principal determinant de discapacitat neurològica progressiva, es correlaciona amb la inflamació i pot produir-se independentment de la desmielinització activa.

3.- Reconeixement de l'antigen en el SNC, reactivació de les cèl·lules T, alliberació de mediadors proinflamatoris i segon reclutament de cèl·lules inflamatòries cap al SNC:

En el SNC les cèl·lules T autorreactives reconeixen novament l'antigen que les ha activat, presentat mitjançant les molècules del complex major d'histocompatibilitat

de classe II. Aquest reconeixement fa que s'iniciï una resposta inflammatòria amb un ampli espectre de citosines de tipus Th1 (TNF- α , INF- γ , IL-2) que entre d'altres funcions activen macròfags i d'altres cèl·lules T que secreten mediadors citotòxics que lesionen la baina de mielina, desencadenen un segon reclutament de cèl·lules inflammatòries des de la perifèria cap al SNC i d'altra banda, activen cèl·lules B responsables de la secreció d'anticossos desmielinitzants i de l'activació del sistema del complement que contribueixen, en el procés de desmielinització.

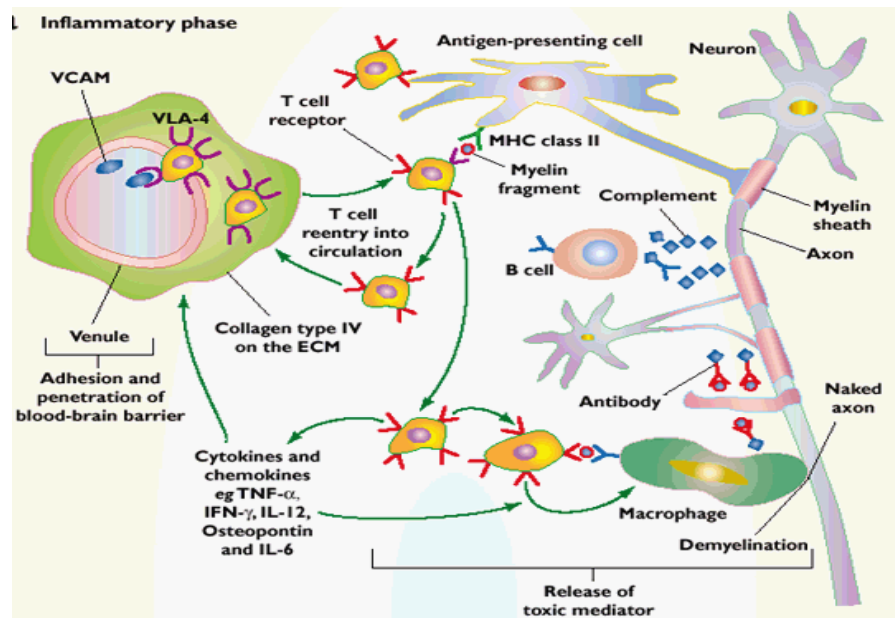


Figura 2. Fisiopatologia de l'esclerosi múltiple.

Les lesions característiques de la malaltia poden regenerar-se per remielinització⁽¹³⁾ a través dels progenitors endògens d'oligodendròcits. Aquest procés està mediat per citosines i factors que afavoreixen el creixement i que són alliberats per la microglia. Els inconvenients d'aquest procés són que no és homogeni ni complet, presenta una gran variabilitat interindividual i pot ser susceptible a la presència de factors microambientals⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

S'han descrit quatre patrons de desmielinització⁽¹⁹⁻²¹⁾ que es diferencien en l'expressió de les proteïnes de la mielina, la localització i extensió de les plaques, el patró de lesió dels oligodendròcits i el dipòsit de complement.

Els patrons I i II es consideren autoimmunitaris i la principal diana del procés destructiu és la mielina, mentre que els patrons III i IV, es consideren processos destructius de l'oligodendròcit.

1.5. DIAGNÒSTIC:

Inicialment, els criteris diagnòstics eren bàsicament clínics, però actualment la disponibilitat de tècniques com la ressonància magnètica (RM), l'estudi del LCR i els potencials evocats (PE) permeten detectar lesions silents en el SNC i augmentar l'especificitat del diagnòstic descartant altres malalties relacionades amb la mielina⁽²²⁾.

En la RM s'observen les lesions presents en el SNC. L'estudi del LCR permet realitzar un recompte cel·lular amb detecció d'un augment d'immunoglobulines (Ig) tipus G i la detecció de bandes oligoclonals. Els PE permet detectar lesions silents en el SNC mitjançant la mesura de la velocitat de conducció de diferents vies nervioses després d'aplicar un estímul sensorial, els més útils són els potencials evocats visuals (PEV).

La necessitat de desenvolupar criteris diagnòstics sorgeix del fet de que cap de les exploracions per si sola és suficient per assolir el diagnòstic amb seguretat.

Els criteris més usats en els últims 20 anys han estat els criteris de diagnòstic de Poser⁽²³⁾ definits l'any 1983. Establien tres nivells de certesa en el diagnòstic (esclerosi múltiple definida, probable i possible) i es basaven en les troballes de la clínica, la presència de bandes oligoclonals o l'augment d'IgG en LCR, en el resultat dels PE i, amb menys implicació, en els resultats de les proves de neuroimatge. Els criteris de Poser requerien la presència d'un segon brot clínic amb afectació diferent a la del primer, per tal d'establir el diagnòstic de seguretat i parlar d'EM clínicament definida.

Actualment, es disposa dels criteris diagnòstics de McDonald⁽²⁴⁾, elaborats l'any 2001, i considerats l'actualització complementària dels criteris de Poser, com a conseqüència de la importància que ha anat adquirint la RM en aquests últims anys en el diagnòstic de l'EM. Aquests criteris permeten establir el diagnòstic d'EM en pacients amb un únic episodi clínic si es demostra per RM la presència de lesions desmielinitzants disseminades en diferents afectacions del SNC i com a conseqüència de l'evolució temporal de la malaltia. Permeten el diagnòstic en les primeres fases de la malaltia i en pacients amb varietat de presentacions.

En els criteris de McDonald es manté la importància de la clínica i es simplifiquen les categories diagnòstiques. A més, s'introdueix la definició del temps mínim entre brots, considerant-se el transcurs de 30 dies entre l'inici del primer i el segon.

L'any 2005 es va realitzar una nova actualització dels criteris de McDonald⁽²⁵⁾, els canvis es relacionen amb la demostració de la disseminació de lesions en el temps, la clarificació de l'ús de lesions en la medul·la espinal i la simplificació del diagnòstic de la malaltia primària progressiva. Aquesta darrera revisió permet simplificar i agilitzar el diagnòstic mantenint l'especificitat i la sensibilitat del mateix.

1.6. CLÍNICA:

Signes i símptomes: L'EM és variable en la seva expressió clínica i en el seu curs evolutiu amb temps. L'inici de la malaltia pot ser sobtat o insidiós i els símptomes poden ser greus o tan banals que no requereixin atenció mèdica fins al cap de mesos o anys.

Pot manifestar-se amb qualsevol símptoma de disfunció del SNC, que es classifiquen en:

- **Manifestacions motores/piramidals:** Com a conseqüència d'afectació de les vies motores centrals apareix debilitat acompanyada d'hiperreflexia, espasticitat i alteració dels reflexes cutanis. S'ha descrit que més del 30% dels pacients tenen espasticitat moderada o greu, sobretot a les cames, podent arribar a dificultar la capacitat de deambular, treballar o ésser autònom⁽¹⁾.

- **Trastorns visuals:** En funció de la topografia lesional pot observar-se qualsevol patró de trastorn visual com la neuritis òptica, amb disminució de l'agudesia visual, visió borrosa, diplopia o alteracions en la visió dels colors (discromatòpsia) en el camp central de visió. Aquests símptomes poden ser moderats o poden evolucionar fins a la pèrdua visual greu.

L'afectació de les vies vestibulars i cerebel·loses produeix diversos trastorns oculars, sobretot nistagme que causa oscil·lòpsia (sensació de gir dels objectes quan s'està en moviment).

- **Afectació tronco-encefàlica:** Amb pèrdua del gust, debilitat facial, pèrdua auditiva o vertigen.

La disàrtria (trastorns de la parla) i la disfàgia (dificultat de deglució) poden ser degudes a la debilitat, atàxia o espasticitat de la musculatura bulbar.

- **Símptomes sensitius:** Inclouen des de parestèsia (sensació de punxades, formigueig o cremor) fins a hipoestèsia (disminució de la sensibilitat) i sensacions desagradables com les de pressió, inflor o descarnament d'òrgans.

- **Atàxia:** Descoordinació en el moviment deguda a un trastorn cerebel·lós.

- **Disfunció urinària, intestinal i sexual:** Com a conseqüència de l'alteració de la contractilitat de l'esfínter vesical i del múscul detrusor, poden observar-se episodis d'incontinència, polaquiuria, urgència nocturna, buidat incontrolable de la bufeta, tenesmes i retenció urinària suposant un augment de la incidència d'infeccions urinàries recurrents. Aquests símptomes s'observen a més del 90% dels pacients.

S'ha descrit major incidència d'episodis de constipació que no pas d'emergència fecal en els pacients amb EM, manifestant-se en més del 30% dels afectats⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Entre el 48% i el 75% dels pacients afectats per la malaltia presenten disfunció sexual⁽²⁸⁾. Els homes presenten disfunció erèctil associada al trastorn de l'esfínter i alteracions en l'ejaculació⁽²⁹⁻³⁰⁾, mentre que les dones poden referir pèrdua de la libido i disminució de la lubricació⁽³¹⁻³²⁾.

- **Disfunció cognitiva i psiquiàtrica:** El trastorn cognitiu té una prevalença superior al 50% dels afectats i una gran importància en la qualitat de vida i en l'activitat diària del pacient⁽³³⁾. Tendeix a ser més greu en pacients amb la malaltia més evolucionada i amb major discapacitat clínica, però pot ser independent del curs clínic.

El trastorn més habitual es defineix com un dèficit d'atenció, alentiment en la velocitat de processament d'informació, alteració de la memòria a curt termini i de les funcions visuoespacials i executives. Inclús pot manifestar-se com una demència progressiva.

La depressió és comuna en l'EM, es considera que la seva prevalença oscil·la del 47 al 54% dels pacients afectats⁽³⁴⁾.

Cal considerar la taxa de suïcidi en aquest grup de pacients.

- **Fatiga:** És considerada una de les causes més importants de discapacitat en EM, s'ha observat en el 80% del pacients⁽³⁵⁾. S'explica pel bloqueig de conducció de les fibres desmielinitzades, fenomen que produeix una fatiga de la funció motora al realitzar accions repetides o a l'incrementar la temperatura.

La depressió, els trastorns del son, els efectes secundaris de la medicació i altres problemes mèdics com l'anèmia i l'hipotiroidisme poden contribuir en la fatiga.

- **Síntomes paroxístics:** Els fenòmens paroxístics motors inclouen acinèsia, espasmes tòncics, distonia, torticolis, bal·lisme, espasmes hemifacials, singlot i atàxia episòdica, entre d'altres. Aquests fenòmens sensitius, es produeixen per mecanismes similars als motors i suposen dolor neuràlgic i fotòpsies.

- **Dolor:** El dolor és un símptoma freqüent que contribueix a la discapacitat i a la reducció de la qualitat de vida dels pacients. Apareix en més del 65% dels afectats, en algun moment de la malaltia, es pot manifestar en qualsevol part del cos, principalment en extremitats i tronc, i la intensitat pot variar amb el temps⁽³⁶⁾.

1.7. FORMES DE LA MALALTIA:

El curs clínic de l'EM és molt variable i impossible de predir en casos individuals.

Recentment aquest aspecte s'ha complicat per la qüestió de si l'EM és una única malaltia amb diferents subtipus o si és una combinació de diferents malalties amb simptomatologia similar, com suggereixen recents estudis patològics⁽³⁾. Els científics segueixen investigant l'heterogeneïtat patològica de la malaltia i intentant trobar evidències clíniques, radiològiques o biològiques en aquestes diferències.

Les definicions utilitzades actualment per descriure els diferents cursos de la malaltia provenen d'un consens internacional d'experts⁽³⁷⁾. **Figura 3.**

- Esclerosi múltiple remitent-recurrent (EMRR): La majoria de pacients tenen un curs recurrent des de l'inici, caracteritzat per brots recurrents amb recuperació completa o parcial entre aquests. No existeix evidència de progressió de la malaltia entre brots. Aquesta és la forma de presentació més freqüent de la malaltia ja que afecta al 85% del pacients amb EM⁽³⁸⁾.
- Esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP): És la progressió contínua de l'EMRR. Gairebé el 50% o més dels pacients amb EMRR progressaran a una secundària progressiva. Els pacients afectats per aquesta forma de la malaltia generalment tenen una major discapacitat que els afectats pel tipus remitent-recurrent⁽¹⁾.
- Esclerosi múltiple primàriament progressiva (EMPP): Aproximadament el 10% dels afectats desenvolupen un empitjorament lent progressiu des del primer símptoma⁽³⁸⁾. L'element essencial en aquesta presentació és l'empitjorament continu amb fluctuacions però sense l'aparició d'autèntics brots; és la forma més diferent i la de més difícil diagnòstic ja que l'empitjorament no segueix el clàssic patró en el temps. Aquesta forma és més comú en pacients majors de 40 anys i de sexe masculí⁽¹⁾.
- Esclerosi múltiple progressiva (EMP) amb brots, afecta a un 5% del total de pacients diagnosticats i es caracteritza per un inici progressiu amb brots ocasionals al llarg del curs de la malaltia amb o sense recuperació total⁽³⁸⁾.

L'European Medicine Agency (EMA), des d'una perspectiva terapèutica, engloba amb el terme EM recidivant (EMR) a totes aquelles formes clíniques que presenten brots⁽³⁹⁾.

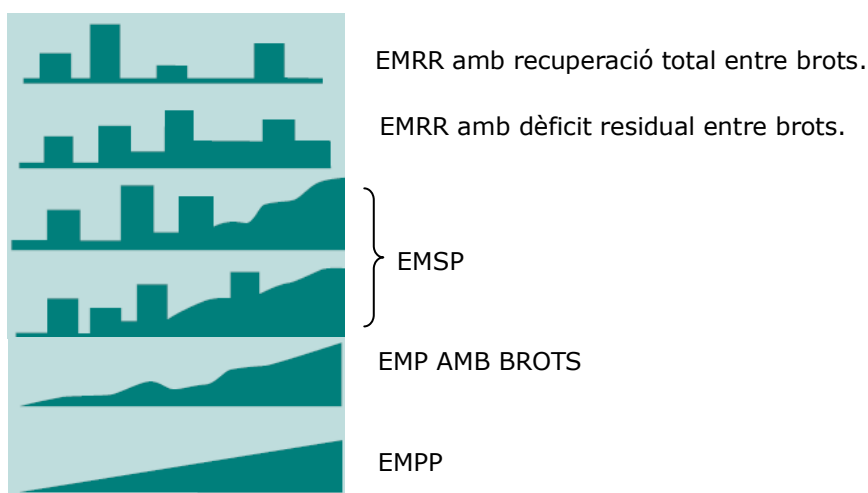


Figura 3. Representació de les diferents formes d'EM.

1.8. IMPACTE DE LA MALALTIA

Considerant que el diagnòstic de la malaltia acostuma a fer-se en edats joves i que aquesta pot adoptar i evolucionar a diferents graus de manifestació i/o incapacitat, l'EM pot suposar un fort impacte tant social com econòmic pel propi malalt i pel seu entorn. La disfunció funcional que sovint pateixen els afectats pot interferir en les activitats diàries. Per exemple, l'incapacitat física complicada amb fatiga, depressió i alteracions cognitives, contribueixen a taxes de desocupació del 70% en aquest sector de la població, que acaben sol·licitant i requerint ajudes socials per a fer front a despeses addicionals relacionades amb necessitats especials d'atenció i/o de mobilitat⁽⁴⁰⁾.

1.9. CURS CLÍNIC – MESURES DE PROGRESSIÓ

La quantificació de les alteracions produïdes per l'EM és imprescindible per a poder comparar l'evolució dels pacients de manera objectiva i per a realitzar valoracions clíniques dels efectes dels tractaments.

Existeixen classificacions àmpliament acceptades i utilitzades que permeten avaluar l'evolució de l'EM, la més usada per a mesurar deficiències funcionals és l'escala ampliada de l'estat de discapacitat de Kurtzke o EDSS (Expanded Disability Status Scale)⁽⁴¹⁾ que basa la quantificació en l'afectació de 8 àrees del SNC denominades sistemes funcionals que són el sistema piramidal o motor, el cerebel·lovestibular, l'afectació del tronc encefàlic, el sensitiu, el visual, el control de la funció vesical i d'esfínters, la funció cognitiva o cerebral i una categoria d'altres on s'inclou la fatiga. De manera que es mesura el grau de deficiència presentat en els diferents sistemes sent un nivell normal equivalent a zero i un nivell de deficiència màxim equivalent a cinc o sis, depenent del sistema. **Annex 1.**

Un resultat en l'escala EDSS igual a 0 indica una exploració normal i un valor igual a 10 implica mort per EM. En els passos inicials de l'escala, un lleuger augment del número de símptomes té com a resultat l'avanç d'un o més passos de l'EDSS, això indica que la malaltia afecta a més sistemes funcionals o que ha augmentat el grau de deficiència en un sistema funcional determinat.

La puntuació d'aquesta escala està molt condicionada amb la capacitat de deambular sobretot a partir del grau 4, on es comença a fer especial èmfasi a aquesta capacitat. Mentre que, arribat a aquest grau de l'escala, canvis en els altres sistemes funcionals no suposen cap canvi addicional en la puntuació.

Les limitacions d'aquesta escala fan referència a les variacions interobservador o intraobservador i al fet de que es tracta d'una escala amb sensibilitat diferent en cada tram de la mesura, que dificulta les comparacions⁽⁴²⁾.

1.10. TRACTAMENT AMB FÀRMACS IMMUNOMODULADORS:

Considerant que l'EM és una malaltia crònica desmielinitzant del SNC, l'objectiu principal del tractament és el de retardar la seva progressió⁽⁴³⁾. Per això, es recomana iniciar el tractament un cop fet el diagnòstic de la malaltia en aquells pacients amb EMRR o amb EMSP. S'ha d'avaluar la necessitat de tractament davant l'aparició d'un únic episodi desmielinitzant amb procés inflamatori actiu, en funció del risc de desenvolupament EM clínicament definida i s'ha de tenir en compte que actualment no hi ha evidència d'eficàcia de cap tractament en EMPP⁽³⁹⁾.

Considerada la decisió d'iniciar el tractament, cal seleccionar el fàrmac de primera línia a usar, aquests són fàrmacs que es caracteritzen per provocar immunomodulació, contribuint a la reducció de la freqüència d'aparició de brots, retardar l'incapacitat i la disfunció cognitiva associades, reduir la progressió de l'atròfia cerebral i millorar la qualitat de vida del pacient⁽⁴³⁻⁴⁸⁾.

La selecció del fàrmac de primera línia per part del neuròleg, es fa en base l'eficàcia demostrada, brots i lesions presentats, l'estil de vida del pacient per tal de facilitar al màxim el compliment del tractament, la baixa capacitat immunogènica del preparat, la tolerància del pacient al mateix i de l'evolució de la malaltia⁽³⁸⁾.

L'agent de primera línia seleccionat es tracta d'un fàrmac que per a la majoria de pacients s'administrarà de manera continuada, però que en situacions de progressió de la malaltia o de no tolerància pot ser intercanviat per un altre o pot requerir-se l'addició d'altres fàrmacs a aquest tractament basal⁽³⁸⁾.

► Els fàrmacs immunomoduladors (FIM) es consideren medicaments d'ús hospitalari, són fàrmacs que per les seves característiques farmacològiques, la seva novetat o interès per a la salut pública, queden reservats a tractaments que es diagnostiquen i controlen en el medi hospitalari. Han de ser prescrits per un metge adscrit a un servei d'atenció especialitzada i dispensats únicament en els serveis de farmàcia hospitalaris de manera exclusiva als pacients inclosos a l'àrea d'influència. Davant la necessitat d'iniciar tractament amb FIM, l'especialista ha de comunicar, mitjançant els formularis existents, la seva intenció de tractament i el fàrmac seleccionat al *Consell Assessor sobre el tractament de l'esclerosi múltiple* de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, que avalua la sol·licitud i autoritza el tractament. Mitjançant els impresos existents, cal sol·licitar cada sis mesos la renovació del tractament autoritzat i comunicar al Consell Assessor, en cas de que es produeixi, la interrupció del mateix.

Els fàrmacs actualment autoritzats per l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) pel tractament de l'EM es recullen a la **Taula 1**.

Taula 1. Descripció del preparats comercials autoritzats per l'AEMPS pel tractament de l'EM.			
Principi actiu	Nom comercial	Forma farmacèutica	Via administració
IFN β-1a	Rebif 22 [®]	Xeringues	sc
	Rebif 44 [®]	Xeringues/Cartutxos	sc
	Avonex [®]	Xeringues	im
IFN β-1b	Betaferon [®]	Xeringues	sc
	Extavia [®]	Xeringues	sc
Acetat de glatiramer	Copaxone [®]	Xeringues	sc
Natalizumab	Tysabri [®]	Vial	ev
Mitoxantrona	Novantrone [®]	Vial	ev
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. sc: subcutània, im: intramuscular, ev: endovenosa.			

A continuació es descriuen les característiques farmacològiques:

▪ **Interferó beta (IFN β):**

Els interferons són una família de proteïnes naturals produïdes per diferents tipus de cèl·lules eucariotes amb accions antivirals, antiproliferatives i immunomoduladores que actuen en resposta a una infecció viral o a d'altres processos inductors biològics. S'han identificat tres classes principals d'interferons: alfa (IFN α), beta (IFN β) i gamma (IFN γ).

Els interferons usats en EM són l'IFN β subtipus 1-a i 1-b, obtinguts per processos de tecnologia genètica mitjançant tècniques del DNA recombinant.

Es considera que l'IFN β és el principi actiu d'elecció com a fàrmac de primera línia⁽⁵⁰⁾.

Existeixen diferents formulacions d'IFN β autoritzades per l'AEMPS que es diferencien entre si en les indicacions aprovades, la via d'administració i la posologia del tractament:

- Avonex[®] = IFN β -1a d'administració intramuscular (im)⁽⁵¹⁾.

Data de primera comercialització a Espanya: 01/06/1997

Indicacions:

- Pacients amb EMRR que hagin patit dos o més exacerbacions agudes (recaigudes) en els últims tres anys sense evidència de progressió contínua entre recaigudes.
- Pacients amb antecedents de síndrome desmielinitzant aïllat (SDA), definit com a un únic esdeveniment desmielinitzant amb un procés inflamatori actiu, si és suficientment greu com per a justificar el tractament amb corticoides intravenosos, sempre que s'hagin exclòs diagnòstics alternatius i que tinguin un risc elevat per al desenvolupament d'EM definida clínicament.

L'IFN β -1a im, ha demostrat retardar la progressió de la incapacitat i disminuir la freqüència d'aparició de recaigudes en un 37% respecte el placebo, després de dos anys de tractament⁽³⁸⁾. S'ha de suspendre el tractament en aquells pacients que desenvolupin EM secundària progressiva.

Posologia: La dosi en adults és de 30 micrograms (μg), 1ml de solució, administrats en injecció intramuscular una vegada a la setmana. No s'han realitzat assaigs clínics convencionals en nens ni adolescents, però les dades publicades en aquesta població demostren que l'administració, en nens d'edat superior als 12 anys, de la mateixa dosi i posologia que en els adults, és segura d'Avonex, descartant-se l'administració d'Avonex® en nens menors de 12 anys.

Els efectes adversos més freqüents es descriuen i classifiquen segons el sistema afectat, en la següent **taula 2**:

Taula 2. Descripció dels efectes adversos derivats de l'ús d'IFN β -1a (im) amb freqüència d'aparició $\geq 1/10$ pacients-any, classificats segons el sistema afectat.	
Alteracions Sistema Nerviós	Cefalea
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Síntomes pseudogripals, febre, calfreds, sudoració.

- Rebif® = IFN β -1a d'administració subcutània (sc)⁽⁵²⁾.

Data de primera comercialització a Espanya: Rebif® 22: 01/06/1998

Rebif® 44 xeringues: 01/10/1999

Rebif® 44 cartutx: 04/02/2009

Indicacions:

- Pacients amb EMRR, amb dos o més brots en els dos anys previs.
- EMSP amb brots, mentre que no ha demostrat la seva eficàcia en pacients amb EMSP que deixen de presentar activitat en brots.

Posologia: L'IFN β -1a sc, està disponible en presentacions de 22 i 44 μg .

Les dues presentacions han demostrat reducció significativa de la progressió de la malaltia als dos anys de tractament, del 22% per l'IFN β -1a sc 22 μg i del 30% pel de 44 μg , respecte placebo⁽³⁸⁾.

La posologia recomanada per ambdós preparats és de tres vegades a la setmana mitjançant injecció subcutània. No existeixen assaigs clínics formals en nens ni adolescents, però la informació actualment disponible posa de manifest que l'administració de concentracions de 22 μg , via subcutània i tres cops per setmana, és igual de segura que en adults. L'administració de Rebif® en nens d'edats inferiors als 12 anys, no està indicada.

Els efectes adversos més freqüents de les diferents formulacions existents, es descriuen i classifiquen segons el sistema afectat, en la següent **taula 3**:

Taula 3. Descripció dels efectes adversos derivats de l'ús dels diferents preparats d'IFN β -1a (sc) amb freqüència d'aparició $\geq 1/10$ pacients, classificats segons el sistema afectat.	
Alteracions de la sang i sistema limfàtic	Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia.
Alteracions Sistema Nerviós	Cefalea
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Inflamació en la zona d'injecció, reacció en el punt d'injecció, símptomes pseudogripals.
Exploracions complementàries	Elevació asimptomàtica de es transaminases hepàtiques.

- Betaferon® = IFN β-1b d'administració subcutània (sc)⁽⁵³⁾.

Data de primera comercialització a Espanya: 05/05/2000

Indicacions:

- Pacients que han presentat un SDA.
- Pacients amb EMRR amb dos o més brots en els últims dos anys.
- Pacients amb EMSP que presenten malaltia activa amb brots.

Posologia: La dosi recomanada en adults és de 250 µg, en 1 ml de solució reconstituïda, injectada via subcutània cada dos dies. No existeixen estudis formals en nens ni adolescents, però les dades publicades suggereixen que el perfil de seguretat de Betaferon® administrat amb la mateixa posologia i via, és similar a la observada en adults, descartant-se l'ús en nens d'edats inferiors als 12 anys.

- Extavia® = IFN β-1b d'administració subcutània⁽⁵⁴⁾.

Data de primera comercialització a Espanya: 01/07/2008

Aquest preparat està relacionat amb Betaferon® ja que conté el mateix principi actiu amb mateixa la formulació farmacèutica, les mateixes indicacions autoritzades, posologia, via d'administració i restriccions d'ús.

Es diferencien en el laboratori titular de l'autorització de comercialització.

En l'estudi pivotal fase III de l'IFN β-1b va observar-se una reducció de la progressió de la malaltia del 29% als tres anys de tractament, en comparació amb placebo, resultat que no va considerar-se estadísticament significatiu⁽³⁸⁾.

Els efectes adversos més freqüents de les dues formulacions equivalents disponibles, es descriuen i classifiquen segons el sistema afectat, en la següent

taula 4:

Taula 4. Descripció dels efectes adversos derivats de l'ús de les dues formulacions disponibles d'IFN β-1b (sc) amb freqüència d'aparició ≥1/10 pacients, classificats segons el sistema afectat.	
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Reacció, inflamació i dolor en la zona d'injecció, reacció en el punt d'injecció, símptomes pseudogripals, calfreds, febre.

Existeixen estudis on s'han descrit relacions entre la via d'administració de l'IFN β i els beneficis del tractament, considerant-se que les formulació d'administració subcutània tenen més impacte en disminuir l'aparició de brots i les lesions observades a través d'imatges per RM^(44-47,); mentre que la fórmula d'administració intramuscular redueix significativament l'atròfia cerebral⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

- La totalitat dels efectes adversos presentats per cada preparat comercial d' IFN β recollits dels corresponents estudis i durant la farmacovigilància es classifiquen segons la seva freqüència d'aparició⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ en la **Taula 1** de l'**Annex 2**.

En cas de que apareguin efectes adversos greus o persistents, pot disminuir-se la dosi o interrompre's temporalment l'administració d'IFN β, segons criteri del facultatiu.

Totes les formulacions d'IFN β presenten informació limitada en situacions d'embaràs i lactància. Per tant, està contraindicat iniciar el tractament amb IFN β durant l'embaràs; mentre que si la pacient queda embarassada o planeja quedar-s'hi, s'ha d'interrompre el tractament considerant el balanç individual de benefici-risc. Actualment es desconeix si l'IFN β s'excreta a través de la llet materna⁽³⁹⁾.

▪ **Acetat de glatiramer** (Copaxone®)⁽⁵⁷⁾:

Data de primera comercialització a Espanya: 11/09/2001

L'acetat de glatiramer és una mescla de quatre aminoàcids (L- alanina, L- àcid glutàmic, L-lisina i L-tirosina) antigènicament similar a la proteïna bàsica de la mielina.

Actua induint i activant perifèricament cèl·lules T supressores específiques per l'antigen de mielina i interferint en la presentació d'antigens. Indicacions:

- Pacients amb un primer episodi clínic o SDA ben definit i que es consideren pacients d'alt risc de desenvolupar EM clínicament definida.
- Reducció de la freqüència de recaigudes en pacients amb EMRR.

En canvi, no està indicat en el tractament d' EMPP ni EMSP.

Posologia: La dosi recomanada és de 20 mg d'acetat de glatiramer, administrada per injecció subcutània, diàriament. No existeixen estudis en nens ni adolescents, però la informació disponible posa de manifest un perfil de seguretat similar en nens d'edats superiors als 12 anys, descartant el seu ús en poblacions d'edat inferior als 12 anys.

Els efectes adversos descrits en fitxa tècnica, es destaquen i classifiquen segons els sistemes afectats, en la **Taula 5**:

Taula 5. Descripció dels efectes adversos derivats de l'ús d'acetat de glatiramer amb freqüència d'aparició $\geq 1/10$ pacients, classificats segons el sistema afectat.	
Trastorns psiquiàtrics	Ansietat, depressió.
Alteracions Sistema Nerviós	Cefalea.
Alteracions de la sang i sistema limfàtic	Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia.
Trastorns vasculares	Vasodilatació, lipoatròfia.
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics	Dispnea.
Trastorns gastrointestinals	Nàusees.
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	Rush.
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu	Artràlgia, dolor d'esquena.
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Astènia, dolor toràcic, reaccions en el punt d' injecció, dolor.

La totalitat dels efectes adversos notificats en els assaigs clínics pivotals realitzats, en funció de la seva freqüència d'aparició s'especifiquen a la **Taula 2** de l'**Annex 2**. L'acetat de glatiramer® està contraindicat durant l'embaràs i cal valorar el seu ús durant la lactància.

▪ **Natalizumab:** (Tysabri®)⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾:

Data de primera comercialització a Espanya: 26/09/2006

És un anticòs monoclonal humanitzat que actua com a inhibidor selectiu de les molècules d'adhesió, s'uneix a la subunitat alfa-4 de les integrines humanes expressades en la superfície dels leucòcits, a excepció dels neutròfils. Aquesta unió impedeix la migració dels leucòcits a través de l'endoteli cap a zones inflamades del teixit cerebral. A més, disminueix l'activació dels limfòcits T i contribueix a la seva apoptosi suprimint l'activitat inflamatòria present en la zona lesionada.

Indicacions: Monoteràpia en EMRR molt activa pels següents grups de pacients:

- Pacients amb elevada activitat de la malaltia tot i el tractament amb IFN β mínim d'un any. Els pacients han d'haver patit al menys, una recidiva durant l'any anterior mentre rebien tractament i tenir un mínim de 9 lesions cranials observades en RM.
- Pacients amb EMRR greu d'evolució ràpida definida per dues o més recidives incapacitants en un any i amb noves lesions cranials observades en RM.

Posologia: S'administra 300mg de natalizumab per perfusió endovenosa durant una hora, cada quatre setmanes.

No es recomana l'ús de natalizumab en pacients d'edat superior a 65 anys i està contraindicat el seu ús en nens i adolescents.

Els pacients poden passar de ser tractats amb IFN β o acetat de glatiramer a natalizumab si no presenten anomalies rellevants relacionades amb el tractament previ com són la neutropènia i l'immunosupressió.

Cal reconsiderar-se la continuació del tractament en pacients que no mostrin signes de benefici terapèutic després de sis mesos de tractament.

Els efectes adversos descrits en els estudis realitzats amb natalizumab es classifiquen en funció de la seva freqüència d'aparició en la **taula 2** de l'**Annex 2**.

Destaca el risc associat de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) que pot ser mortal o discapacitant i el risc d'aparició augmenta amb la durada del tractament, especialment a partir dels 2 anys.

El natalizumab no s'hauria d'administrar durant l'embaràs excepte si es considera estrictament necessari. No es disposa d'informació sobre l'excreció del natalizumab a través de la llet materna, de manera que es desaconsella la lactància.

▪ **Mitoxantrona** (Novantrone®)⁽⁶⁰⁾: Primera comercialització 01/06/1988

És un compost sintètic derivat de l'antracè que actua inhibint la síntesi de l'àcid desoxiribonucleic (ADN), inhibint la síntesi d'àcid ribonucleic (ARN) i inhibint la topoisomerasa II. Ha demostrat una acció citocida sobre cèl·lules proliferatives i no proliferatives, indicant absència d'especificitat sobre la fase del cicle cel·lular. In vitro, la mitoxantrona ha demostrat inhibir les cèl·lules B, les cèl·lules T, la proliferació de macròfags i interferir en la presentació d'antígens, en la secreció d'INF γ , TNF i d'IL-2.

Indicacions: Entre d'altres indicacions relacionades amb el tractament de processos cancerígens, està indicada en monoteràpia com a tractament de segona línia, en pacients amb EMRR o EMSP amb elevada activitat clínica evidenciada per una acumulació progressiva d'incapacitat deguda a l'aparició de brots freqüents i amb fracàs al tractament immunomodulador convencional.

Posologia: La dosi de mitoxantrona recomanada en EM és de 12 mg/m² de superfície corporal administrada mitjançant infusió endovenosa, durant 5-15 minuts, trimestral. Es recomana no superar la dosi total acumulada de 140mg/m².

No s'ha establert l'eficàcia ni la seguretat en pacients pediàtrics.

Els principals efectes adversos segons la freqüència d'aparició es descriuen en **taula 2** de l'**Annex 2**.

Durant el tractament amb mitoxantrona s'han de monitoritzar regularment (abans, durant i després del tractament) els paràmetres clínics hematològics (neutròfils i plaquetes) per risc de leucèmia aguda i la fracció d'ejecció ventricular (FEV) perquè s'han notificat casos de cardiotoxicitat amb canvis cardíacs funcionals inclòs insuficiència cardíaca congestiva i disminucions de la FEV esquerra, podent ser necessari en aquestes situacions, l'ajust de la dosi del fàrmac en funció dels resultats d'aquests indicadors.

La mitoxantrona està contraindicada durant l'embaràs i la lactància materna.

- Al setembre de 2010 s'ha aprovat per la *Food and Drug Administration* (FDA) i l'EMA l'ús de fingolimod (Gilenya®) càpsules de 0,5 mg,⁽⁶¹⁾ pel tractament de l'EM en brots. Es considera el primer fàrmac d'administració oral que disminueix la freqüència, la severitat i la incapacitat relacionada als brots/recaigudes de l'EM, suposant una alternativa a les teràpies injectables actuals.

El mecanisme pel qual fingolimod és útil en EM és encara desconegut, però pot relacionar-se amb la reducció de la migració de limfòcits cap el SNC, ja que és el primer d'un nou grup de fàrmacs que actua com a modulador del receptor de l'esfingosina 1-fosfat, amb capacitat de bloquejar la migració dels limfòcits dels nòduls limfàtics, i per tant reduint la quantitat de limfòcits en sang perifèrica aproximadament un 30% respecte els valors basals.

Els principals efectes adversos descrits en els assaigs clínics inclouen cefalea, simptomatologia pseudogripal, diarrea, dolor d'esquena, increment dels enzims hepàtics, tos, augment del risc d'infeccions, edema macular, disminució de la capacitat expiratòria. A més, cal monitorització dels pacients per l'observació de complicacions dosi-depenents com bradicàrdia i bloqueig auriculoventricular en la primera dosi però que remeten en les primeres 24 hores de tractament. No hi ha estudis ni informació d'ús en embaràs i lactància.

1.11. ALTRES TRACTAMENTS COADJUVANT

Els pacients en tractament amb FIM poden patir brots aguts o exacerbacions de la malaltia, sense que aquests siguin conseqüència d'una no resposta al tractament.

En aquestes situacions, amb simptomatologia discapacitant, es recorre a l'ús de corticoides, principalment 1gram diari de metilprednisolona endovenosa durant 3-5 dies amb o sense pauta descendent, sense abandonament de la teràpia immunomoduladora basal⁽⁵⁰⁾. Els efectes secundaris d'altres dosis de metilprednisolona són discrets i ben tolerats⁽¹⁾.

Existeixen altres fàrmacs utilitzats en el tractament de l'EM que presenten nivells d'evidència menors o assaigs insuficients i que per tant, disposen d'experiència clínica però no d'indicacions d'ús aprovades, a excepció de l'azatioprina⁽³⁹⁾.

- Immunoglobulines: Considerades una alternativa en EMRR amb fracàs de les teràpies convencionals i pel tractament de brots en l'embaràs i post-part.
- Azatioprina: S'inclou en aquest apartat per absència d'estudis amb nivell A d'evidència; però a Espanya està autoritzada en el tractament d'EMRR havent demostrat reducció dels brots i en menor mesura de la progressió de la discapacitat.
- Ciclofosfamida: S'ha utilitzat en EM resistent al tractament, en diferents esquemes d'administració, sense demostrar beneficis clínics importants.
- Metotrexat: D'ús restringit en aquesta patologia.
- Plasmafèresi: Opció terapèutica excepcional d'evidència limitada reservada a pacients amb brots catastròfics, EM agressiva no responedora a tractaments o amb ràpida progressió discapacitant. Aquesta tècnica pretén eliminar del plasma els agents proinflamatoris causants de l'agressivitat de l'EM.

Els diferents fàrmacs disponibles pel tractament de l'EM es classifiquen segons el tipus d'EM i les indicacions aprovades per les autoritats sanitàries⁽³⁹⁾: **Taula 6.**

Taula 6. Fàrmacs disponibles segons les indicacions autoritzades i línies de tractament.		
	Fàrmacs primera línia	Fàrmacs segona línia
SDA	IFN β -1b sc, IFN β -1a im Acetat de glatiramer	
EMRR	IFN β -1b sc, IFN β -1a sc, IFN β -1a im Acetat de glatiramer Azatioprina (Espanya) Natalizumab (si evolució ràpida i agressiva)	Natalizumab Mitoxantrona
EMSP amb brots	IFN β -1b sc, IFN β -1a sc	Mitoxantrona Azatioprina (a considerar)
EMPP	No hi ha evidències de cap tractament eficaç.	
Brot	Metilprednisolona ev 1g/24h (3-5dies)	
SDA: Síndrome desmielinitzant agut, IFN β : Interferó beta, EMRR: Esclerosi múltiple remitent-recurrent, EMSP: Esclerosi múltiple secundària progressiva, EMPP: Esclerosi múltiple primària progressiva.		

► Actualment hi ha una sèrie de productes en fase avançada d'investigació en estudis de classe I, per obtenir evidència de nivell A en el seu ús en EM, inclou des d'anticossos monoclonals com alemtuzumab, rituximab i daclizumab fins a cladribina oral o laquinimod passant per immunosupressors com la teriflunomida⁽³⁹⁾.

1.12. CRITERIS DE RESPOSTA TERAPÈUTICA:

Els tractaments autoritzats han demostrat millorar l'evolució de la malaltia, sobretot, en els primers anys d'utilització però queda pendent conèixer el seu efecte a llarg termini.

Es coneix que els preparats d'IFN β tarden de 3 a 6 mesos en ser completament efectius, mentre que l'acetat de glatiramer tarda uns 9 mesos, per això, es considera necessari realitzar un curs complet de tractament de 6 a 12 mesos abans de valorar l'eficàcia de l'opció terapèutica indicada⁽³⁹⁾.

La monitorització de la resposta es basa en variables clíniques com l'aparició de brots i la progressió de la discapacitat combinades amb l'observació de noves lesions cerebral en RM i l'atròfia cerebral; tot junt conduirà al clínic a realitzar els canvis terapèutics pertinents per a intentar frenar la progressió de la malaltia.

1.13. ESCALAT TERAPÈUTIC

Les opcions de canvi terapèutic (escalat terapèutic) permeten canvis entre els diferents preparats d'IFN β per motius d'intolerància a la via d'administració i per pas a un altre de major dosi i/o freqüència davant l'aparició de brots o d'activitat lesional observada en RM, fins un cert límit i tenint en compte els títols d'anticossos neutralitzants en sang. També es contempla l'intercanvi entre l'IFN β i l'acetat de glatiramer i viceversa.

Si persisteixen brots un cop esgotades les opcions anteriors, cal considerar l'associació del fàrmac de primera línia amb un règim mantingut de corticosteroides o amb agents citotòxics (azatioprina, metotrexat). Esgotades les opcions dels fàrmacs de primera línia per falta de resposta o tolerància, es passa a un de segona línia en monoteràpia, considerant natalizumab la primera opció dels fàrmacs de segona línia i deixant mitoxantrona com a segona i última opció per a pacients amb intolerància o baixa resposta terapèutica a natalizumab. En el cas de pacients amb un inici molt agressiu i ràpida progressió discapacitant, també es contempla l'ús de natalizumab en primera línia. L'opció de la teràpia combinada en EM, amb la intenció de cobrir més d'un mecanisme fisiopatològic de la malaltia per a augmentar l'eficàcia del tractament, no es contempla, és més, no existeix cap combinació terapèutica autoritzada ni estudis clínics que proporcionin nivell d'evidència A.

De manera que davant d'un cas concret és el clínic qui decideix, segons experiència i criteri, la necessitat de combinació valorant el balanç benefici/risc i considerant que és preferible monoteràpia amb un fàrmac no autoritzat que recorre a una combinació⁽³⁹⁾.

La **Figura 4** representa l'algoritme de tractament a seguir en l'escalat terapèutic.

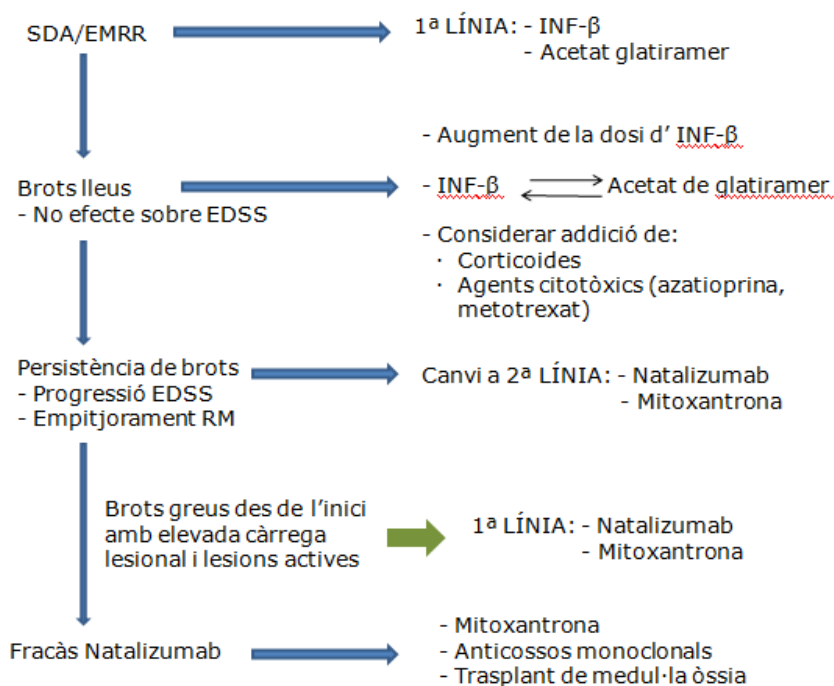


Figura 4. Algoritme d'escalat terapèutic

SDA: Síndrome desmielinitzant agut, EMRR: Esclerosi múltiple remitent-recurrent, INF-β: Interferó beta, EDSS: l'escala de discapacitat modificada de Kurtzke, RM: Ressonància magnètica.

1.14. TRACTAMENT DE LA SEMIOLOGIA ASSOCIADA

A part dels fàrmacs modificadors de la malaltia i dels tractaments requerits per a contrarestar els efectes secundaris d'aquests, els malalts afectats d'EM poden requerir tractament farmacològic de la simptomatologia associada a la malaltia⁽¹⁾:

- L'espasticitat, pot millorar amb teràpia física, exercici regular i estiraments. Fàrmacs eficaços com baclofè (20-120mg/dia), benzodiazepines com diazepam (2-40mg/dia), tizanidina (8-32mg/dia) i dantrolé (25-400mg/dia). En espasticitat greu la bomba d'alliberació intratecal de baclofè ha demostrat una eficàcia substancial.
- És important detectar els factors tractables que contribueixen en la fatiga com els trastorns del son, nictúria, espasticitat, dolor, depressió, anèmia o disfunció tiroïdal. L'amantadina (100-200mg/dia), antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) i modafinil 200mg/dia, poden ser útils en alguns pacients.
- La depressió es tracta mitjançant psicoteràpia i/o amb els mateixos fàrmacs usats en la població general, amb ISRS, antidepressius tricíclics (ATC) i antidepressius atípics (venlafaxina o bupropiòn).
- La incontinència urinària es tracta amb anticolinèrgics com la tolterodina o oxibutina, mentre que per la retenció urinària s'utilitzen antagonistes α-adrenèrgics

com la tamsulosina, doxazosina i terazosina.

- Davant l'aparició de símptomes paroxístmics es recorre a l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), d'anticonvulsivants, d'espasmolítics, d'analgèsics opiacis, de bloquejants musculars o d'ATC.

- La disfunció sexual pot tractar-se amb opcions no farmacològiques que impliquin psicologia o pot ser necessari recorre a tractament per la disfunció erèctil (sildenafil) o a lubricants. Cal descriure que el problema no sigui conseqüència d'un efecte advers descrit de l'ús d'ISRS.

- La rehabilitació de la memòria és el principal tractament de la disfunció cognitiva.

- El dolor associat a l'EM es tracta amb fàrmacs antiepilèptics com carbamazepina (100-1000mg/dia), fenitoïna (300-600mg/dia), gabapentina (300-3600mg/dia), pregabalina (150-300mg/dia) o amb antidepressius com amitriptilina (25-150mg/dia), nortriptilina (25-150mg/dia) o venlafaxina (75-225mg/dia).

Si aquestes teràpies fracassen, està indicat derivar el pacient a una unitat clínica especialitzada en dolor.

1.15. ASPECTES ECONÒMICS DELS TRACTAMENTS

Tenint en compte el preu de venda al públic, descrit en el catàleg de productes farmacèutics del CatSalut per a cada una de les diferents especialitats, s'adjunta una taula on s'especifica el cost anual del tractament.

Taula 7. Relació dels preparats comercials, principis actius (via administració) i cost anual del tractament considerant el preu de venda al públic (PVP) especificat en el catàleg de productes farmacèutics del CatSalut.		
Marca comercial	Principi actiu (via d'administració)	Cost anual del tractament (€)
Rebif 22® xeringues 12 precarregades 0,5ml	IFN β-1a (sc)	10.409,04
Rebif 44® xeringues precarregades 0,5ml	IFN β-1a (sc)	15.264,48
Rebif 44® cartutx 0,5ml	IFN β-1a (sc)	15.264,48
Avonex® 30mcg (6Millions UI) 4 injectable	IFN β-1a (im)	10.920,12
Betaferon® 0,25mg/ml(8MUI)15 injectable	IFN β-1b (sc)	12.068,16
Extavia® 250mcg/ml 15 xeringues	IFN β-1b (sc)	11.493
Copaxone® 20 mg/ml 28 xeringues	Acetat de glatiramer (sc)	10.447,8
Tysabri® 300mg Vial perfusió	Natalizumab (ev)	21.125,64
Mitoxantrona 2mg/ml 10ml solució perfusió	Mitoxantrona (ev)	1.464,96
sc (subcutània), im (intramuscular), ev (endovenosa).		

Considerant les dades disponibles facilitades pel CatSalut⁽⁶²⁾ sobre el consum de medicació hospitalària durant l'any 2010 en la regió sanitària de Barcelona, destaca que el nombre de pacients en tractament amb FIM, en aquesta regió i durant aquest període, ha estat de 2.802 suposant un cost total de 30.152.244€ i un cost per pacient de 10.761€/any.

2. JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS :

L'esclerosi múltiple és un malaltia inflamatòria, autoimmune, crònica, desmielinitzant del SNC considerada una de les causes més freqüents de discapacitat neurològica en adults joves. Es caracteritza per l'aparició d'atacs recurrents multifocals de signes i símptomes neurològics variats i amb graus variables de recuperació.

En els darrers 10 anys, s'han desenvolupat noves teràpies que aporten avantatges en el tractament de la malaltia, aquests fàrmacs immunomoduladors contribueixen en la reducció de la freqüència d'aparició de brots, retarden la incapacitat i la disfunció cognitiva associades, redueixen la progressió de l'atròfia cerebral, amb l'objectiu final de millorar la qualitat de vida del pacient.

Per les característiques de la pròpia malaltia i dels fàrmacs usats en el tractament, els pacients diagnosticats d'EM són susceptibles de canvis terapèutics en funció de la resposta al tractament i de l'evolució de la malaltia.

A més, acostumen a ser pacients polimedicats com a conseqüència de la pròpia malaltia, dels efectes adversos derivats de la medicació o bé de les comorbiditats associades.

► Considerant la patogènia complexa i crònica de la malaltia, el perfil clínic dels afectats, l'aparició de noves opcions terapèutiques i els efectes adversos derivats de la seva utilització, interessa recollir dades que descriguin què succeeix en la pràctica clínica en relació al tractament d'aquesta patologia.

L'elaboració d'un estudi d'utilització de medicaments (EUM) permet analitzar la comercialització, distribució, prescripció i ús de medicaments en una societat, destacant les conseqüències mèdiques, econòmiques i socials resultants⁽⁶³⁾. De manera que poden obtenir-se visions sobre el patró o tendència d'utilització de medicaments, sobre la qualitat del seu ús en comparació amb guies, protocols establerts o altres, sobre determinants d'ús i sobre resultats derivats de la seva utilització, tant a nivell de beneficis, d'efectes adversos com de conseqüències econòmiques.

Els objectius d'aquest treball són:

- Descriure les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients amb EM als que es dispensa la medicació immunomoduladora des del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa.
- Avaluar les característiques relacionades amb el tractament, els motius de disminució de la dosi i de canvi de tractament dels FIM, els efectes adversos derivats de l'ús d'aquests fàrmacs, la resta del perfil farmacoterapèutic dels pacients i el motiu d'abandonament del seguiment en el cas de pèrdua del pacient.

3. MATERIAL I MÈTODES:

Es tracta d'un estudi d'utilització de medicaments de tipus indicació-prescripció preliminar, descriptiu i retrospectiu realitzat en un hospital universitari de 500 llits de la província de Barcelona. L'hospital docent engloba una àrea d'influència de 700.000 habitants i una població usuària de 350.000 habitants.

3.1. CRITERIS DE SELECCIÓ DE PACIENTS

S'han inclòs els pacients amb diagnòstic d'EM als que es dispensa tractament, amb qualsevol dels FIM disponibles, des de l'any 1995 fins a l'actualitat, des del Servei de Farmàcia de l'hospital. Per a la seva selecció, s'ha utilitzat el programa de dispensació a pacients externs disponible a l'àrea de farmàcia ambulatoria de l'hospital.

S'han exclòs aquells pacients afectats d'EM als que s'ha dispensat o es dispensa medicació immunomoduladora des del Servei de Farmàcia hospitalari però que no s'ha trobat la història clínica del Servei de Neurologia.

3.2. LLISTAT DE FIM DISPONIBLES

La relació dels preparats farmacèutics disponibles, el principi actiu i la via d'administració, es detalla en la **taula 8**:

Taula 8. Equivalències entre noms comercials i principis actius (via administració). Vies d'administració: sc (subcutània), im (intramuscular), ev (endovenosa).	
Marca comercial	Principi actiu (via d'administració)
Rebif 22[®]	IFN β -1a (sc)
Rebif 44[®] xeringues/cartutx	IFN β -1a (sc)
Avonex[®]	IFN β -1a (im)
Betaferon[®] / Extavia[®]	IFN β -1b (sc)
Copaxone[®]	Acetat de glatiramer (sc)
Tysabri[®]	Natalizumab (ev)
Novantrone[®]	Mitoxantrona (ev)

S'han considerat els fàrmacs usats en totes i cadascuna de les línies de tractament presentades pels pacients inclosos, però les dades registrades s'han agrupat a partir de la quarta línia de tractament, constituint l'apartat de quatre o més línies de tractament.

3.3. VARIABLES DEMOGRÀFIQUES, CLÍNIQUES I FARMACOLÒGIQUES

A partir de la història clínica neurològica dels pacients seleccionats s'ha recollit:

- Dades demogràfiques (data naixement, sexe).
- Data de diagnòstic de la malaltia.
- Edat en el moment de diagnòstic de la malaltia.
- Temps transcorregut des del diagnòstic fins a l'inici del tractament.
- Simptomatologia registrada en el moment de diagnòstic classificada segons l'afectació dels diferents sistemes funcionals descrits en l'escala de discapacitat modificada de Kurtzke (EDSS).
- Recompte del nombre de brots abans d'iniciar el tractament.

- Nombre de brots presentats en cada etapa de tractament amb cadascuns dels fàrmacs utilitzats.
- Nombre de brots durant la fase de no tractament, en el cas de que existeixi.
- Motius de canvi del FIM.
- Efectes adversos registrats durant el tractament amb el FIM.
- La totalitat del perfil farmacoterapèutic i les indicacions de prescripció de cada fàrmac.
- El motiu d'abandonament del seguiment, en cas de pèrdua del pacient.

Utilitzant el programa de dispensació a pacients externs del Servei de Farmàcia, s'ha complimentat i corroborat la durada dels tractaments en funció de la dispensació, així com les etapes de no dispensació del fàrmac.

3.4. DESCRIPCIÓ DELS MOTIUS DE CANVI I FINALITZACIÓ DEL TRACTAMENT AMB FIM

Els motius de canvi considerats són les opcions establertes en el formulari de sol·licitud de canvi de tractament de l'EM, elaborat pel Consell Assessor sobre l'Esclerosi Múltiple creat per ordre del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, el 16 d'octubre de 2002. On es diferencia entre:

- o No tolerància al preparat amb aparició de reaccions adverses i les mesures adoptades front la seva aparició.
- o Ineficàcia o no resposta al tractament definida com l'aparició de més de tres brots no sensitius subjectius en el darrer any del tractament o un augment de més de dos punts en l'escala EDSS en el darrer any del tractament o pas a la fase progressiva de la malaltia.
- o Altres motius de canvi, a especificar.

En aquest apartat s'ha inclòs, la retirada o interrupció del tractament per:

- Pèrdua de seguiment del pacient per desplaçament de centre sanitari o per voluntat pròpia.
- Èxitus.
- Decisió personal d'incompliment o abandonament del tractament autoritzat.
- Finalització del tractament prescrit, que fa referència al compliment de les tandes inicialment planificades per l'especialista, principalment relacionat amb l'administració de mitoxantrona, perquè s'assoleix la dosi màxima acumulada de fàrmac que el pacient pot rebre.

3.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA

S'han realitzat les anàlisis estadístiques utilitzant el programa SPSS 15.0 per a Windows. Els resultats s'expressen en percentatges, mitjana i desviació estàndard (DE) o límits i moda.

S'ha aplicat la prova de chi-quadrat per a la determinació d'independència entre el FIM usat i el motiu de retirada del mateix.

4. RESULTATS

S'han inclòs 107 pacients, d'un total de 202 pacients amb EM tractats amb FIM, dels quals 72 (67,3%) són dones i 35 (32,7%) homes. L'edat mitjana dels mateixos és actualment de 44,7 anys (DE 11,3) i l'edat mitjana en el moment de diagnòstic de la malaltia és de 33,5 anys (DE 10,8).

La simptomatologia detectada en el moment de diagnòstic classificada segons els vuit sistemes funcionals definits en l'escala EDSS, s'observa en la **Taula 9**, on es detallen el nombre de pacients (n) i el percentatge que suposen respecte el total. Va observar-se predominança de les alteracions sensitives en 67,3%, descrites com una disminució de la sensibilitat tàctil, dolorosa, postural o vibratòria. Seguida de l'afectació visual, detectada en 40,2% dels pacients definint-se com una disminució de l'agudesesa visual, en diferents graus. L'alteració de la funció piramidal, es va detectar en el 38,3% dels nous diagnosticats, caracteritzada per una pèrdua de força a les extremitats amb o sense afectació de la mobilitat, depenent del grau d'afectació. I finalment, el 26,2% dels nous diagnòstics, presentaven alteració de la funció cerebel·losa caracteritzada per l'aparició de moviments descoordinats.

Taula 9. Simptomatologia en el moment de diagnòstic d'esclerosi múltiple classificada segons l'EDSS.			
	AFECTACIÓ n (%)	NO AFECTACIÓ n (%)	TOTAL
FUNCIÓ SENSITIVA	72 (67,3%)	35 (32,7%)	107 (100%)
FUNCIÓ VISUAL	43 (40,2%)	64 (59,8%)	107 (100%)
FUNCIÓ PIRAMIDAL	41 (38,3%)	66 (61,7%)	107 (100%)
FUNCIÓ CEREBEL·LOSA	28 (26,2%)	79 (73,8%)	107 (100%)
FUNCIÓ TRONC-ENCEFÀLICA	13 (12,1%)	94 (87,9%)	107 (100%)
ALTRES	11 (10,3%)	96 (89,7%)	107 (100%)
FUNCIÓ INTESTINAL-VESICAL	10 (9,3%)	97 (90,7%)	107 (100%)
FUNCIÓ COGNITIVA	4 (3,7%)	103 (96,3%)	107 (100%)

El nombre de pacients i els percentatges d'aparició de les principals combinacions de manifestacions simptomàtiques observades en el moment de diagnòstic van correspondre a pacients que combinaven simptomatologia sensitiva i visual, observant-se en 26 (24,3%) dels afectats. **Taula 10:**

Taula 10. Combinacions de simptomatologia observades en el moment de diagnòstic.		
	FUNCIÓ SENSITIVA n (%)	FUNCIÓ VISUAL n (%)
FUNCIÓ SENSITIVA	-	26 (24,3%)
FUNCIÓ VISUAL	26 (24,3%)	-
FUNCIÓ PIRAMIDAL	22 (20,6%)	13 (12,1%)
FUNCIÓ CEREBEL·LOSA	16 (14,9%)	9 (8,4%)

El temps mitjà transcorregut des del moment de diagnòstic fins a l'inici del tractament amb FIM ha estat de 13,3 mesos (límits 0,4-260,4).

El nombre mitjà de brots experimentats abans d'iniciar el tractament amb FIM és de 3,0 (límits 1-20).

La mitjana d'anys de seguiment dels pacients des del diagnòstic fins a l'actualitat és de 10,5 anys (límits 2,2-28,8; moda=5,1) mentre que la mitjana d'anys en tractament amb FIM és de 9 anys (límits 0,8-16,7; moda=11,1).

S'ha registrat un total de 230 prescripcions de FIM, corresponent a una mitjana de 2 FIM usats per pacient.

4.1. EVOLUCIÓ DELS TRACTAMENTS AMB FIM

A continuació s'esquematitzen les diferents línies de tractament dels pacients inclosos en l'estudi. Per a cada línia es detalla el nombre de pacients, el percentatge de tractaments amb cada formulació farmacèutica i el total de prescripcions per preparat farmacèutic. **Taula 11.**

Taula 11. Fàrmacs prescrits en cada línia de tractament i el total de prescripcions per preparat.					
FÀRMAC	1^a línia tractament n (%)	2^a línia tractament n (%)	3^a línia tractament n (%)	≥ 4^a línia tractament n (%)	Total
IFN β-1a 44 sc	25 (23,4%)	37 (57%)	15 (47%)	10 (38,6%)	87 (37,9%)
IFN β-1a im	35 (32,7%)	12 (18,5%)	1 (3,1%)	5 (19,2%)	53 (23,1%)
IFN β-1b sc	35 (32,7%)	3 (4,5%)	2 (6,2%)	1 (3,8%)	41 (17,8%)
Mitoxantrona	0	8 (12,3%)	8 (25,1%)	5 (19,2%)	21 (9,1%)
IFN β-1a 22 sc	9 (8,4%)	2 (3,1%)	2 (6,2%)	1 (3,8%)	14 (6,1%)
Acetat de Glatiramer	2 (1,9%)	2 (3,1%)	2 (6,2%)	1 (3,8%)	7 (3%)
Natalizumab	1 (0,9%)	1 (1,5%)	2 (6,2%)	3 (11,6%)	7 (3%)
TOTAL	107	65	32	26	230
PACIENTS	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

La mitjana de la durada de cada línia de tractament, independentment del fàrmac usat, expressada en mesos (límits) s'observa en la **Taula 12.**

Taula 12. Durada mitjana de cada línia de tractament expressada en mesos (límits), independentment del fàrmac usat.				
	1^a línia tractament	2^a línia tractament	3^a línia tractament	4^a línia tractament
Durada mesos (límits)	44,0 (1-187)	18,3 (1-125)	14,5 (1-108)	21,8 (2-89)

Els pacients que interrompen temporalment l'administració del tractament, en cadascuna de les línies terapèutiques, s'expressa en la **Taula 13**, en percentatge respecte la totalitat de pacients tractats per línia.

Taula 13. Nombre de pacients que interrompen el tractament temporalment, segons la línia de tractament i percentatge respecte el total de pacients tractats per línia.

	1^a línia tractament	2^a línia tractament	3^a línia tractament	4^a línia tractament
PACIENTS amb interrupció del tract. n (%)	22 (20,6%)	14 (21,5%)	6 (18,8%)	4 (15,4%)

Es registren un total de 46 pacients que en algun moment del seguiment presenten discontinuació del tractament. El motiu detectat en 17 d'aquestes pacients, és el desig gestacional o embaràs, motius que justifiquen la suspensió temporal del tractament. En altres 16 pacients se'ls accepta un període temporal de descans del fàrmac per aparició d'efectes adversos i els 13 casos restants es relacionen amb pacients que presenten mala adherència al tractament o tractament arbitrari amb interrupcions en la recollida/administració del fàrmac. Gràficament, els motius de discontinuació es representen a la **Figura 5**.

Motius de discontinuació del tractament amb FIM

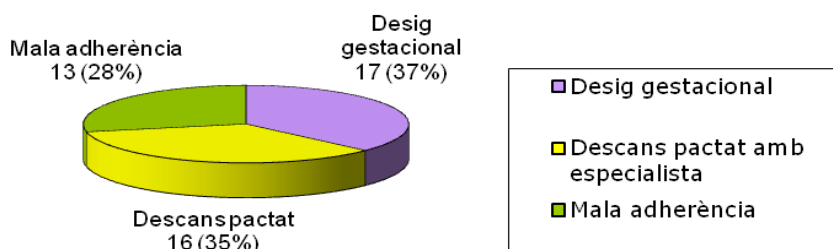


Figura 5. Representació dels motius de discontinuació dels tractaments amb FIM.

En relació a les interrupcions degudes a desig gestacional o embaràs, van reportar-se 17 embarassos en 15 pacients. En 12 d'aquests períodes de suspensió del tractament no es va detectar cap brot, quatre van experimentar un brot i una única pacient va presentar dos brots durant el període gestacional.

4.2 MOTIUS DE RETIRADA DELS TRACTAMENTS AMB FIM

Els motius que han justificat la retirada del tractament del FIM en cada línia de tractament, es detallen en la **Taula 14**, on també hi consta el nombre de pacients que es mantenen en l'actualitat en tractament en cada línia terapèutica.

Taula 14. Pacients en tractament actiu en l'actualitat i motius de retirada del FIM en les diferents línies de tractament.

Línia de Tractament	Continuació tract. n (%)	No resposta n (%)	No tolerància n (%)	Finalització tract. pautat* n (%)	Pèrdua pacient n (%)	Decisió personal stop tract. n (%)	Total [§] n (%)
1^a	28 (26,7%)	41 (39%)	25 (23,8%)	0	7 (6,7%)	4 (3,8%)	105 (100%)
2^a	27 (41,5%)	15 (23,1%)	12 (18,5%)	5 (7,7%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)	65 (100%)
3^a	13 (40,6%)	4 (12,5%)	9 (28,1%)	5 (15,6%)	0	1 (3,1%)	32 (100%)
≥ 4^a	14 (56%)	3 (12%)	3 (12%)	5 (20%)	0	0	25 (100%)
Total	82 (36,1%)	63 (27,8%)	49 (21,6%)	15 (6,6%)	10 (4,4%)	8 (3,5%)	227[§] (100%)

*Fa referència a la finalització del tractament amb mitoxantrona per assolir-se la dosi acumulada prescrita.
[§] S'han exclòs del total tres malalts que van ser èxits.

Els motius de retirada del tractament desglossats per FIM independentment de la línia de tractament i el número de pacients que actualment continuen amb cada FIM, es detallen a la **Taula 15**.

Taula 15. Pacients en tractament actual amb cada FIM i motius de retirada dels FIM.

FÀRMAC	Continuació tract. n (%)	No resposta n (%)	No tolerància n (%)	Altres motius retirada [¥] n (%)	Total* n (%)
IFN β-1a 44 sc	41 (47,2%)	17 (19,5%)	24 (27,6%)	5 (5,7%)	87 (100%)
IFN β-1a im	17 (32,1%)	21 (39,6%)	7 (13,2%)	8 (15,1%)	53 (100%)
IFN β-1b sc	12 (29,3%)	14 (34,1%)	10 (24,4%)	5 (12,2%)	41 (100%)
IFN β-1a 22 sc	2 (14,3%)	10 (71,5%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	14 (100%)
Altres FIM^º	8 (57,2%)	1 (7,1%)	5 (35,7%)	0	14 (100%)
Total	80 (35,6%)	63 (27,4%)	47 (21,3%)	19 (6,5%)	209* (100%)

[¥] "Altres motius retirada" inclou suspensió del tractament per assolir-se la dosi prescrita, pèrdua del pacient, decisió personal d'interrupció i èxits.
^º S'agrupen els tractament amb mitoxantrona, acetat de glatiramer i natalizumab.
*Del total de les 230 prescripcions, s'han exclòs els pacients en tractament amb mitoxantrona distribuïts en: 2 pacients en tractament actualment, 2 retirades per no tolerància i 17 pacients que finalitzen el tractament per altres motius (15 per compliment del tractament inicial pautat, 1 pèrdua de seguiment i 1 altre per decisió personal d'interrupció).

S'han observat diferències estadísticament significatives entre els motius de retirada considerats i el FIM utilitzat ($\chi^2 = 32,6$; $p = 0,001$).

4.2.1. RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER MOTIU DE NO RESPOSTA

Es detallen els pacients als que es retira cada FIM per no resposta, considerant el temps de tractament (mesos) en el que es produeix la retirada, **Taula 16**.

Taula 16. Retirada de cada FIM per motiu de no resposta segons el temps de tractament.				
FÀRMAC	0-24 mesos n (%)	25-48 mesos n (%)	>49 mesos n (%)	Total* n (%)
IFN β-1a im	8 (38,1%)	7 (33,3%)	6 (28,6%)	21 (33,3%)
IFN β-1a 44 sc	9 (53%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	17 (27%)
IFN β-1b sc	5 (35,7%)	3 (21,4%)	6 (42,9%)	14 (22,2%)
IFN β-1a 22 sc	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	10 (15,9%)
Total	28 (45,2%)	17 (27,4%)	17 (27,4%)	62* (100%)
* Dels 63 casos de no resposta totals, s'ha exclòs un cas de retirada d'acetat de glatiramer produït entre els 25-48 mesos de tractament.				

La retirada del fàrmac per motius de no resposta, independentment de la línia de tractament en la que es produeixi té lloc quan el pacient porta una mitjana de 42,7 mesos de tractament, sent el temps mínim registrat d'un mes i el màxim de 163 mesos. En 12 (19%) del total de pacients no responedors, la interrupció té lloc quan no han complert el primer cicle del tractament, de dotze mesos.

4.2.2. RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER MOTIU DE NO TOLERÀNCIA

La relació de pacients que experimenten efectes adversos que susciten la retirada del tractament, classificada segons el fàrmac responsable i el temps (mesos) de tractament en la que es produeix, es desglossa a la **Taula 17**.

Taula 17. Període de tractament en el que es retira cada FIM per no tolerància del mateix.				
FÀRMAC	0-24 mesos n (%)	25-48 mesos n (%)	>49 mesos n (%)	Total n (%)
IFN β-1a 44 sc	10 (41,7%)	6 (25%)	8 (33,3%)	24 (49%)
IFN β-1b sc	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)	10 (20,4%)
IFN β-1a im	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0	7 (14,3%)
Altres FIM[‡]	8 (100%)	0	0	8 (16,3%)
Total	26 (53,1%)	10 (20,4%)	13 (26,5%)	49 (100%)
[‡] S'agrupen els tractaments amb acetat de galtiramer, mitoxantrona, IFN β-1a 22 sc i natalizumab.				

La retirada del fàrmac per no tolerància es produeix quan el pacient porta una mitjana de 32,7 mesos de tractament, sent el temps mínim de tractament en el moment de la retirada d'un mes i el màxim de 18 mesos.

La totalitat dels tractaments classificats com a altres FIM es retiren abans dels dos anys de tractament. Corresponen a quatre retirades d'acetat de glatiramer amb una mitjana de tractament en el moment de la retirada de 10,4 mesos, a dos tractaments amb mitoxantrona retirades als 15,1 mesos de mitjana, un IFN β -1a 22 retirat als cinc mesos d'iniciar-se i un natalizumab retirat al mig any de tractament.

Els 49 episodis d'efectes adversos que van implicar la retirada del tractament es van registrar en 37 pacients. De manera que 29 pacients van presentar un únic cas de retirada per no tolerància, cinc van experimentar dues retirades per no tolerància de diferents FIM, dos van patir tres episodis de retirada i un únic pacient va presentar-ne quatre.

4.3. RETIRADA DELS TRACTAMENTS PER EXITUS DEL PACIENT

S'ha notificat la mort de tres pacients del total dels inclosos. Dos pacients van ser èxits durant hospitalització, un com a conseqüència de rectorràgies secundàries a una recidiva de tumor urotelial en pelvis i l'altre per un hematoma subdural. El tercer pacient èxitus tenia antecedent de trastorns de conducta i va morir per autòlisi. Només el pacient mort per suïcidi seguia tractament arbitrari amb IFN β -1a 44 sc en el moment de morir, la resta no estaven en tractament.

4.4. EFECTES ADVERSOS

S'han registrat i classificat els efectes adversos presentats en els pacients en tractament amb FIM i s'han especificat aquelles situacions en les que l'aparició de l'EA ha implicat la disminució de la dosi o la retirada del FIM.

Un pacient pot haver experimentat un o més d'un EA.

- Un total de 70 pacients han estat tractats amb IFN β -1a 44 sc xeringues dels quals, 50 han experimentat en algun moment del tractament algun o alguns efectes adversos, que en ocasions han motivat la disminució de la dosi o la interrupció del tractament. **Taula 18.**

Taula 18. Freqüència d'aparició dels efectes adversos presentats durant el tractament amb IFN β -1a 44 sc xeringues (% respecte el total dels 70 pacients tractats amb aquest fàrmac), casos (n) en els que impliquen la disminució de la dosi i la retirada del fàrmac (% respecte la freqüència d'aparició).

EFECTE ADVERS	Freqüència d'aparició (FA) n (%)	Disminució de la dosi n (% vs FA)	Retirada del tractament n (% vs FA)
Reacció post-injecció	36 (51,4%)	1 (2,7%)	13 (36,1%)
Síndrome pseudogripal	24 (34,3%)	1 (4,2%)	9 (37,5%)
Alt. Hemàtica	11 (15,7%)	-	-
Alt. Hepàtica	8 (11,4%)	1 (12,5%)	-
Depressió	6 (8,6%)	-	1 (16,7%)
Alt. Tiroides	5 (7,1%)	-	-
Alteracions del pes	4 (5,7%)	-	-
Altres	23 (32,9%)	-	4 (17,4%)
Total	117	3 (2,6%)	27 (23,1%)

En l'apartat d'altres efectes adversos s'inclou l'aparició de fatiga, alteracions del son, espasticitat muscular, cefalea, disminució de la libido i situacions d'hipercolesterolèmia/hipertrigliceridèmia, aquesta última observada en vuit pacients. També destaca l'aparició en quatre pacients d'idees autolítiques, un d'ells amb resultat mortal, a més de dos casos de necrosi de fèmur com a conseqüència d'una reacció iatrogènica que en ambdós pacients va comportar la interrupció temporal de l'administració del fàrmac.

- En algun moment de l'escalat terapèutic 53 pacients han estat tractats amb IFN β -1a im (Avonex®) d'aquests, 28 han presentat efectes adversos que en alguns casos han implicat la disminució de la dosi o la retirada del tractament per no tolerància dels mateixos. **Taula 19.**

Taula 19. Freqüència d'aparició dels efectes adversos presentats durant el tractament amb IFN β -1a im (%respecte el total dels 53 pacients tractats amb aquest fàrmac), casos (n) en els que impliquen la disminució de la dosi i la retirada del fàrmac (% respecte la freqüència d'aparició).			
EFFECTE ADVERS	Freqüència d'aparició (FA) n (%)	Disminució de la dosi n (% vs FA)	Retirada del tractament n (% vs FA)
Síndrome pseudogripal	35 (66%)	5 (14,3%)	8 (22,9%)
Reacció post-injecció	9 (16,9%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Alt. Hemàtica	8 (15,1%)	1 (12,5%)	-
Artràlgia/Miàlgia	7 (13,2%)	-	-
Alt. Hepàtica	2 (3,7%)	-	-
Depressió	2 (3,7%)	-	-
Altres	14 (26,4%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)
Total	77	7 (9,1%)	13 (16,9%)

En l'apartat d'altres efectes adversos s'inclouen majoritàriament símptomes d'astènia, ansietat/irritabilitat i alteracions de la menstruació.

- Dels 41 pacients que han estat tractats amb IFN β -1b sc (Betaferon®/Extavia®), 36 han presentat algun efecte advers. En alguns casos s'ha disminuït la dosi o retirat el fàrmac. **Taula 20.**

Taula 20. Freqüència d'aparició dels efectes adversos registrats durant el tractament amb IFN β -1b sc (%respecte el total de 41 pacients tractats amb aquest fàrmac), casos (n) en els que impliquen la disminució de la dosi i la retirada del fàrmac (% respecte la freqüència d'aparició).			
EFFECTE ADVERS	Freqüència d'aparició (FA) n (%)	Disminució de la dosi n (% vs FA)	Retirada del tractament n (% vs FA)
Reacció post-injecció	29 (70,7%)	1 (3,5%)	7 (24,1%)
Síndrome pseudogripal	20 (48,8%)	1 (5%)	2 (10%)
Alt. Hepàtica	5 (12,2%)	-	1 (20%)
Alt. Hemàtica	4 (9,8%)	-	-
Altres	16 (39%)	-	2 (12,5%)
Alteracions del pes	4 (9,8%)	-	-
Total	78	2 (2,6%)	12 (15,4%)

En l'apartat d'altres efectes adversos s'ha recollit simptomatologia relacionada amb alteració del son, astènia i un cas d'al·lèrgia al fàrmac que va motivar la interrupció del fàrmac.

- S'han tractat amb mitoxantrona 21 pacients, 13 han presentat algun efecte advers que en algun cas conduït a la retirada del tractament. **Taula 21.**

Taula 21. Freqüència d'aparició dels efectes adversos registrats durant el tractament amb mitoxantrona (% respecte el total de 21 pacients tractats amb aquest fàrmac) i casos (n) en els que impliquen la retirada del fàrmac (% respecte la freqüència d'aparició).

EFFECTE ADVERS	Freqüència d'aparició (FA) n (%)	Retirada del tractament n (% vs FA)
Alt hemàtiques	4 (19%)	1 (25%)
Infeccions	3 (14,3%)	-
Alt cardíques	2 (9,5%)	1 (50%)
Al·lopècia	2 (9,5%)	-
Altres	2 (9,5%)	-
Total	13	2 (15,4%)

S'han registrat dos casos en els que es van haver d'interrompre les tandes previstes de mitoxantrona, un cas degut a la disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra, amb suspensió del tractament i l'altre cas per aparició d'anèmia i leucopènia que va obligar a retardar la següent tanda d'administració del fàrmac. Els efectes adversos inclosos en la categoria d'altres fan referència a un pacient amb alteració del gust i a un altre que presentava nàusees i vòmits.

- S'han registrat 17 pacients tractats amb la nova formulació de IFN β -1a sc (Rebif 44[®] cartutx) dels quals, només dos han presentat efectes adversos. Un cas presentava una alteració hemàtica mantinguda durant tot el tractament amb IFN β i l'altre, una alteració hepàtica. Cap dels dos pacients va requerir la suspensió del tractament.
- El tractament amb IFN β -1a 22 sc ha suposat que nou dels 14 pacients amb aquest fàrmac manifestessin en algun moment del tractament algun efecte advers. Principalment van manifestar simptomatologia pseudogripal, afectació post-injecció, alteració de la funció hepàtica amb elevació dels enzims hepàtics i al·lopècia. Només un pacient va decidir suspendre el tractament per no tolerància dels efectes adversos experimentats.
- Dels set pacients tractats amb acetat de glatiramer, cinc han manifestat efectes adversos coincidint amb el tractament. Es van registrar dos casos de reacció post-injecció, un cas de rectorràgia i un cas d'aparició d'angioedema, tots van comportar la interrupció de l'administració del fàrmac.
- Dels set pacients tractats amb natalizumab, dos van presentar efectes adversos corresponents a una immunosupressió amb aparició d'infeccions respiratòries i herpètiques i un altre pacient, amb una possible reacció

d'hipersensibilitat de Stenven-Johnson que, en aquest cas, va comportar la suspensió del tractament.

En la taula 22, s'agrupen i destaquen les freqüències d'aparició dels EA registrats durant l'administració de tots els preparats d'IFN β i es descriu el percentatge d'aparició de cada tipus d'EA respecte la totalitat de pacients tractats amb interferó, que ha estat de 195 pacients:

Taula 22. Freqüència d'aparició dels efectes adversos registrats durant el tractament amb preparats d'IFN β i percentatge d'aparició de cada un respecte el total de 195 pacients tractats amb IFN β .

EFFECTE ADVERS	Freqüència d'aparició (n) (% respecte total de tractats amb d'IFN β)
Síndrome pseudogripal	83 (42,5%)
Reacció post-injecció	78 (40%)
Alt. Hemàtica	24 (12,2%)
Alt. Hepàtica	20 (10,3%)
Depressió	8 (4,1%)
Alteracions del pes	8 (4,1%)
Astènia	7 (3,6%)
Alt. tiroïdals	5 (2,6%)
Ideació suïcida	4 (2,1%)

4.5. ALTRES TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS

S'ha registrat el perfil farmacoterapèutic i les indicacions de prescripció dels fàrmacs diferents als FIM de 84 (78,5%) pacients.

Cal considerar que la majoria dels pacients en tractament amb FIM d'administració subcutània o intramuscular prenen un mínim d'un fàrmac antiinflamatori no esteroïdal (AINE), en diferent posologia segons necessitat i EA presentats.

S'observa la distribució d'ús dels grups de fàrmacs considerats en la **Figura 6**.

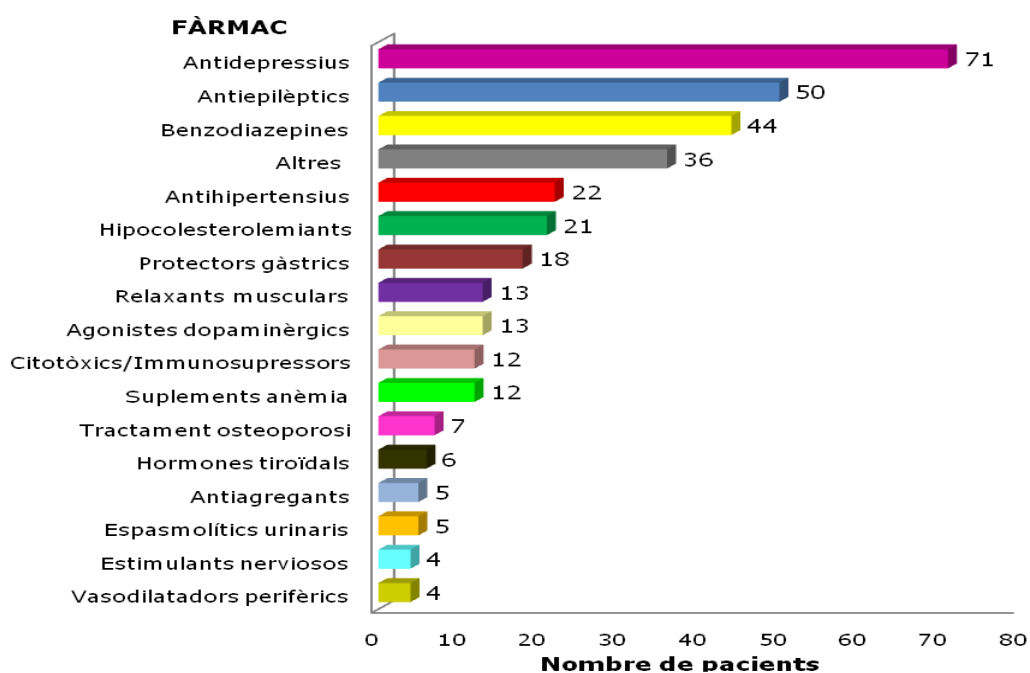


Figura 6. Distribució d'ús d'altres fàrmacs en pacients en tractament amb FIM.

Els pacients inclosos en l'estudi presenten un perfil farmacoterapèutic amb una mitjana de tres fàrmacs diferents als FIM i amb exclusió dels AINEs.

El 66% dels pacients registrats han estat tractats en algun moment del curs de la malaltia amb algun fàrmac antidepressiu, observant-se una elevada rotació entre els diferents fàrmacs amb mecanismes d'acció diferents.

El 47% dels pacients han usat algun fàrmac antiepilèptics pel tractament del dolor neuropàtic resistent a AINEs .

Un altre grup amb elevada freqüència de consum és el de benzodiazepines, usades pel 41% dels pacients. I l'ús d'altres fàrmacs considerats relaxants musculars o antiespasmòdics com el baclofè i la tizanidina, en el 12% dels pacients.

S'ha observat el consum de fàrmacs pel tractament d'altres patologies com els hipocolesterolemiant/hipotrigliceridemiants, antihipertensius i tractaments de l'osteoporosi en el 19,6%, 20,6% i 7% del total de pacients, respectivament.

En el percentatge de fàrmacs antihipertensius registrats s'inclou un 59% de prescripcions de propranolol, indicades principalment pel tractament de cefalea vascular migranyosa i tremolors essencials.

El 17% dels pacients prenen algun tipus de protector gàstric, relacionant-se amb el consum d'AINEs pel tractament dels efectes adversos derivats de l'ús de FIM.

El 12% de pacients que usen fàrmacs agonistes dopaminèrgics corresponen principalment a l'ús d'amantadina pel tractament de rigidesa, tremolors i fatiga.

S'ha registrat un 11% de prescripcions de fàrmacs citotòxics o immunosupressors com l'azatioprina i el metotrexat prescrits amb la intenció de frenar l'evolució de la malaltia.

Els tractaments considerats suplementes antianèmics (11%) i suplementes hormonals tiroïdals (6%) registrats, poden considerar-se necessaris pel tractament d'efectes adversos als FIM, en alguns dels pacients.

Una proporció menor de pacients presentaven prescripcions de fàrmacs anticolinèrgics usats com a espasmolítics urinaris en el tractament de la incontinència urinària i de vasodilatadors perifèrics com la flunarizina usats en el tractament de la cefalea vascular perifèrica no migranyosa, amb un percentatge del 5% i del 4%, respectivament.

En el grup d'altres fàrmacs, principalment s'engloben prescripcions de betahistina pel tractament de vertígens o sensació de mareig, un nombre important de pacients amb suplementes d'àcids grassos omega-3 i àcid hialurònic, i la utilització en tres pacients de Sativex® (extractes de *Cannabis Sativa*) formulació per a pulverització bucal pel tractament de l'espasticitat.

5. DISCUSSIÓ:

Aquest estudi observacional pilot descriu aproximadament la meitat de la població amb EM atesa en un hospital universitari de tercer nivell, i ha permès observar que es tracta d'una malaltia que afecta a població jove, activa i polimedicada, que existeixen diverses opcions de tractament crònic, susceptible a canvis per diferents motius i de preu elevat.

En aquest context, s'ha seguit l'evolució dels tractaments dels pacients inclosos, destacant els motius de retirada del fàrmac prescrit per l'especialista, fent especial rellevància a la retirada per motius de no resposta i de no tolerància.

S'han detectat 63 (58,9%) pacients que en algun moment de l'escalat terapèutic han sofert la retirada del tractament per motius de no resposta al mateix o progressió de la malaltia. Aproximadament el 50% de les sol·licituds de FIM retirades per aquest motiu, independentment de la línia terapèutica en la que s'hagin retirat, corresponen a prescripcions d'IFN β -1a im o d'IFN β -1b sc. Això podria relacionar-se amb què el 78% dels pacients que van iniciar el tractament abans de l'any 2000 van fer-ho amb algun d'aquests dos medicaments, per ser els primers preparats disponibles.

Dels 41 pacients que van iniciar el tractament abans de l'any 2000, només quatre el mantenen actualment.

Desglossant els percentatges de retirada per no resposta de l'IFN β -1a 22 sc i de l'IFN β -1a im, que són del 71,4% i del 39,6% respectivament, pot relacionar-se amb què s'ha descrit que aquestes presentacions es consideren de menor activitat immunomoduladora en comparació amb la formulació d'IFN β -1a 44 sc⁽⁶⁵⁾, que ha presentat un percentatge de retirada per no resposta del 27,6% independentment de la línia de tractament en la que s'utilitzés.

La retirada del tractament per motius de no resposta va fer-se als tres anys i mig, de mitjana d'iniciar-se.

Tot i que els assaigs clínics dels diferents FIM han demostrat reduir la freqüència d'aparició de nous episodis i disminuir la progressió de la malaltia, presenten dubtes sobre els seus efectes a llarg termini, quan la malaltia i la discapacitat progressen⁽³⁹⁾. Tenint en compte la condició crònica de la malaltia, el principal inconvenient dels estudis d'avaluació dels FIM és la durada del seguiment dels pacients, que és d'un o dos anys^(39,47,66) en funció del preparat, aspecte que limita els resultats d'eficàcia dels estudis existents a llarg termini. Existeix un metanàlisi d'assaigs publicats de 1993 a 2002, que conclou que l'eficàcia de l'IFN recombinant pel tractament de les exacerbacions després del primer any de tractament és modesta, i considera que les dades existents són insuficients per a avaluar l'eficàcia en els dos anys de tractament⁽⁶⁷⁾.

La mitjana de seguiment del tractament observada en les dades recollides és de 8,5 anys, superior a les registrades en els estudis d'autorització, això podria justificar els percentatges mitjans observats de retirada per motius de no resposta als tractaments i la utilització mitjana de dos FIM per pacient.

Només en 12 (19%) del total dels pacients que no responen al tractament, la interrupció té lloc quan no han finalitzat el primer cicle del tractament.

En relació a la retirada per aparició d'efectes adversos derivats de l'administració de medicació immunomoduladora, destaca la incidència de retirada observada en 49 (21,3%) dels tractaments iniciats amb qualsevol dels FIM, als 32,7 mesos de mitjana d'haver-se iniciat.

Del total de casos de retirada per no tolerància, 45 (85,7%) corresponen a prescripcions dels diferents preparats comercials d'IFN β disponibles.

Els principals efectes adversos registrats en pacients en tractament amb qualsevol dels preparats d'IFN β han estat simptomatologia pseudogripal (42,5%), reacció en el lloc d'administració (40%), alteració dels paràmetres hemàtics (12,2%) i dels hepàtics (10,3%). L'aparició més freqüent i en alguns pacients conjunta, de reacció en el lloc d'administració en 23 (51,1%) casos i de simptomatologia pseudogripal en 19 (42,2%) casos, van ser els motius d'interrupció del tractament amb formulacions d'IFN β .

Tot i que les dades d'aparició d'efectes adversos registrades pels diferents preparats d'IFN β són inferiors a les descrites, la bibliografia considera que aquests són habitualment ben tolerats, que els efectes adversos depenen parcialment de la dosi usada i de la via d'administració, i es descriu principalment l'aparició de síndrome pseudogripal i de reaccions post-injecció amb unes freqüències d'aparició que oscil·len del 56 al 76% i del 85 al 92%, respectivament⁽¹⁾.

L'aparició d'alteracions hepàtiques pot associar-se a l'IFN β , amb una freqüència d'aparició descrita en la bibliografia del 4 al 27% depenent del preparat⁽¹⁾, però cal destacar que els pacients en tractament amb FIM s'administren de manera crònica AINE i paracetamol pel tractament de la principal simptomatologia associada a l'ús d'aquests preparats. Això pot contribuir a l'aparició d'aquestes alteracions i exigeix monitorització freqüent d'aquests paràmetres analítics.

S'ha detectat la interrupció del tractament en algun moment del seguiment de 46 (43%) pacients, en 17 casos per motius de desig gestacional o embaràs, a 16 pacients se'ls accepta un període temporal de descans del fàrmac per aparició d'efectes adversos, sense que aquests acabin comportant la retirada del

tractament, i els 13 casos restants fan referència a pacients que presenten mala adherència al tractament o tractament arbitrari amb interrupcions en la recollida/administració del fàrmac.

En relació a les interrupcions per desig gestacional o embaràs, l'aparició de brots no ha estat superior, relacionant-se amb l'efecte modulador de les hormones, davant l'aparició de brots o recaigudes⁽¹²⁾.

El nombre mitjà de brots experimentats pels pacients inclosos en l'estudi abans d'iniciar el tractament farmacològic ha estat de tres brots apareguts en més de dos anys de mitjana.

Només en vuit pacients es va considerar indicat l'inici de tractament amb FIM davant el primer SDA, amb preparats comercials que tenen aquesta indicació aprovada com l'IFN β -1a im, l'IFN β -1b sc i l'acetat de glatiramer sc, per considerar-se pacients amb elevat risc de desenvolupar EM definida clínicament.

Tot i que les guies de consens d'utilització de fàrmacs en EM⁽³⁹⁾ suggereixen utilitzar natalizumab com a primera opció de la segona línia de tractament, s'ha detectat el triple de prescripcions de mitoxantrona, considerada segona opció dins la segona línia, per tractar-se d'un fàrmac comercialitzat a l'estat espanyol des de finals dels anys vuitanta⁽⁶⁰⁾ mentre que natalizumab es comercialitza des de 2006⁽⁵⁸⁾.

S'han observat pautes de mitoxantrona diferents a la recomanada en la fitxa tècnica de producte. La majoria eren pautes d'administració mensual on es considera una dosi de 8mg/m²/mes, amb una dosi màxima acumulada de 120mg/m² al final del tractament, administrada en unes 15 tandes. Una altra posologia observada és l'administració mensual els tres primers mesos de tractament i després, pas a l'administració trimestral fins al final del tractament, amb correcció de la dosi. També hi ha hagut casos en els que es va començar a administrar trimestralment, però que per progressió de la malaltia, es va considerar reajustar la dosi i passar a una administració mensual.

L'EM es caracteritza per presentar una expressió clínica variable interindividual, que pot comportar la utilització d'altres fàrmacs pel tractament de simptomatologies i patologies associades. Les manifestacions més comunes descrites han estat espasticitat, fatiga, disfunció sexual, alteració d'esfínters urinaris, dolor i disfunció cognitiva⁽³⁹⁾.

Els 84 (78,5%) perfils terapèutics recollits de la totalitat dels pacients revisats en l'estudi posen de manifest que el percentatge de pacients amb prescripció de fàrmacs antidepressiu coincideix amb la freqüència d'aparició de depressió descrita en la bibliografia, que és de 66%⁽⁶⁸⁾.

S'ha observat la prescripció de fàrmac antiepilèptics en pacients que presentaven dolor neuropàtic resistent a antiinflamatoris convencionals, la freqüència observada és menor a la recollida en la bibliografia, que es considera del 65% però en la bibliografia es remarca la possibilitat de subestimar el dolor⁽⁵⁰⁾.

L'espasticitat es detecta, segons la bibliografia, en el 40-75% dels pacients⁽⁵⁰⁾; en l'estudi, s'ha registrat un 40% de prescripcions de benzodiazepines i un 14% de pacients amb altres fàrmacs considerats relaxants musculars com el baclofè i la tizanidina.

Segons la bibliografia, el 78% dels pacients presenta fatiga caracteritzada per cansament físic que impossibilita les activitats diàries habituals⁽⁶⁹⁾. Cal destacar que la fatiga pot ser secundària a alteracions del son pròpiament dites o a trastorns d'esfínter, depressió, alteracions de la mobilitat (espasticitat), altres patologies (anèmia, alteracions tiroïdals) o a fàrmacs. Aquests aspectes poden relacionar-se i justificar la prescripció de medicació antidepressiva, relaxant muscular, agonistes dopaminèrgics, estimulants nerviosos i d'altres fàrmacs.

Considerant que el cost mitjà anual del tractament amb FIM registrat durant l'any 2010 a la regió sanitària de Barcelona ha estat de 10.761€⁽⁶²⁾, i l'existència d'estudis i metanàlisis^(39,67,71) que qüestionen el cost-eficàcia a llarg termini d'aquests fàrmacs, caldria continuar estudiant el tema per a poder disposar d'un consens sobre l'ús adequat d'aquests medicaments en EM i un valorar un possible ajust dels seus preus amb els laboratoris fabricants.

La principal limitació de l'estudi fa referència a què es tracta d'un estudi pilot en el no s'ha incorporat la totalitat dels pacients.

A més, la font d'informació utilitzada ha estat la història clínica del servei de neurologia, condicionada per les anotacions de l'especialista, en cada visita.

6. CONCLUSIONS:

L'anàlisi dels resultats de l'estudi sobre les característiques del tractament farmacològic de 107 malalts amb esclerosi múltiple atesos en un hospital universitari, permet treure les conclusions següents:

- En l'actualitat només una quarta part dels pacients seguits manté el tractament amb el primer fàrmac prescrit, detectant-se una elevada rotació en l'ús de FIM per motius de no resposta amb progressió de la malaltia, de no tolerància del preparat o per interrupció voluntària del tractament.
- Més de la meitat dels pacients en algun moment de l'escalat terapèutic han sofert la retirada del tractament amb FIM per motius de no resposta al mateix o progressió de la malaltia, en els tres anys i mig de mitjana d'haver-lo iniciat.

Independentment de la línia de tractament, s'ha observat molta prudència a l'hora de retirar el fàrmac per motiu de no resposta abans de complir un cicle sencer d'administració.

- La retirada per aparició d'efectes adversos derivats de l'administració de la medicació immunomoduladora, s'ha registrat en un 21,3% dels tractaments iniciats amb qualsevol dels FIM, als 32,7 mesos de mitjana d'haver-lo iniciat; relacionades principalment amb els preparats d'interferó beta.
- S'ha descrit la interrupció del tractament en algun moment del seguiment en el 43% pacients, en 17 casos per motius de desig gestacional, a 16 pacients se'ls accepta un període temporal de descans per aparició d'efectes adversos, i els 13 casos restants corresponen a pacients amb mala adherència al tractament amb interrupcions en la recollida/administració del fàrmac.
- Més de tres quartes parts dels pacients en tractament amb fàrmacs modificadors de la malaltia inclosos, s'ha recollit altres prescripcions de fàrmacs, ja sigui per a tractar simptomatologia derivada de la pròpia malaltia, efectes adversos derivats de l'ús d'aquests fàrmacs o comorbiditats. Les freqüències de prescripció sobretot estan relacionades amb l'ús d'antidepressius (66%), antiepilèptics (47%) i benzodiazepines (41%).

BIBLIOGRAFIA

1. Pascual Gómez J. Tratado de neurología clínica. Ars medica. Barcelona; 2008: 435-457.
2. Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 1994; 36:S61-S72.
3. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707-717.
4. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-121.
5. Morales Y, Parisi J, Lucchinetti C. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol* 2006; 98: 27-45.
6. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 261-268.
7. Franklin, GM, Nelson, L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* 2003; 61:1032.
8. Douglas I, Kesselring J, Rompani P, Singhal B, Thompson A. Neurological disorders: public health challenges. *Nervous system diseases. World Health Organization. Switzerland; 2006: 85-94.*
9. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 611-624.
10. Dowdell KC, Gienapp IE, Stuckman S, Wardrop RM, Whitacre CC. Neuroendocrine modulation of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: a critical role for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Neuroimmunol.* 1999 Dec;100(1-2):243-51.
11. Voskuhl RR, Palaszynski K. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications in multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2001 Jun; 7(3):258-70.
12. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovis-Tourniaire. Multiple sclerosis and pregnancy: clinical issues. *Rev Neurol (Paris).* 1999 Mar; 155(3):186-91.
13. Murray PD, McGavern DB, Sathornsuntee S, Rodríguez M. Spontaneous remyelination following extensive demyelination is associated with improved neurological function in a viral model of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124:271-278.
14. Buck W, Kuhlmann T, Stadelmann C. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 181-185.
15. Lassman H. Bruck W, Lucchinetti C, Rodriguez M. Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 133-136.
16. Keirstead HS, Blakemore WF. The role of oligodendrocytes and oligodendrocytes progenitors in CNS remyelination. *Adv Exp Med Biol* 1999; 468: 183-197.
17. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 705-714.
18. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 161-166.
19. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.

20. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7:115-121.
21. Morales Y, Parisi JE, , Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol* 2006; 98: 27-45.
22. McDonald WI, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreux CH, Lassmann H, eds. *McAlpine's multiple sclerosis*, 2^a ed. Londres: Churchill Living-stone, 2006; 287-346.
23. Poser CM, Filippi M, Scheinberg L et cols. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
24. McDonald WI, Compston A, Edan G et cols. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
25. Polman CH, Reingold SC, Edan G et cols. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
26. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246-1027.
27. Fowler CJ. Investigation of the neurogenic bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60-66.
28. Miller A, Bourdette D, Cohen JA, et al. Multiple sclerosis. *Continuum*. 1999; 5: 120-133.
29. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG. Erectile dysfunction in multiple sclerosis associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain*. 1994; 117: 1303-1310.
30. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999; 5: 418-427.
31. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. Management strategies. *Drugs*. 2003; 63: 153-166.
32. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*. 2002; 58 (suppl 4): S32-S39.
33. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602.
34. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IML, Eisen K. depression and multiple sclerosis. *Neurol*. 1996; 46: 628-632.
35. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253-1466.
36. Rea-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999; 5: 179.
37. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
38. William H, Stuart MD. Clinical management of multiple sclerosis. The treatment paradigm and issues of patient management. *J Management Care Pharm* 2004; 10(3)(suppl S-b): S19-S25.

39. García A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. Elsevier España 2010; 25 (6): 378-390.
40. World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication data. Neurological disorders: public health challenges 2006; 85-94.
41. Kurtze JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444.
42. Izquierdo G, RuizPeña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol 2003; 36 (2): 145-152.
43. James R, Miller MD. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. J Management Care Pharm 2004; 10(3)(suppl S-b): S4-S11.
44. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000; 343: 898-904.
45. The INFB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 1993; 43: 655-661.
46. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996; 39: 285-294.
47. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998; 352: 1498-1504.
48. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapses rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1995; 42: 1268: 1276.
49. Rich S, Coleman I, Cook R et al. Stepped-care approach to treating multiple sclerosis: a management care treatment algorithm. J Management Care Pharm 2004; 10(3)(suppl S-b): S26-S32.
50. Ficha técnica de Avonex® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
51. Ficha técnica de Rebif® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
52. Ficha técnica de Betaferon® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
53. Ficha técnica de Extavia® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
54. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research GRoup. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 1999; 53: 1698-1704.
55. Frank JA, Richert N, Bash C, et al. Interferon B-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in Nab- and Nab+ patients. Neurology. 2004; 62: 719-725.
56. Ficha técnica de Copaxone® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
57. Ficha técnica de Tysabri® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.

58. Horga A, Horga de la parte JF. Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología* 2007; 45: 293-303.
59. Ficha técnica de Novantrone® [database on the Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.
60. Novartis gains FDA approval for Gilenya(TM), a novel first-line multiple sclerosis treatment shown to significantly reduce relapses and delay disability progression. FDA press release on approval of Gilenya [database on the Internet]. Food and Drug Administration, 22th October 2010.
61. Medicació d'ús hospitalari de la regió sanitària de Barcelona, Servei Català de Salut (CatSalut)
62. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Ministerio de Salud de Nicaragua. 2003.
63. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW et cols. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis [editorial]. *Neurology* 1994; 44:1.
64. Kappos, L, Traboulsee, A, Constantinescu, C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67:944.
65. Schwid SR, Thorpe J, Sharief, M, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62:785.
66. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:545.
67. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003; 26:815.
68. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61:525.
69. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. Technology Appraisal Guidance-No.32. January 2002. National Institute for Clinical Excellence

Annex 1 - SISTEMES FUNCIONALS:

1.- Funció piramidal

- 0. Normal.
- 1. Signes anormals sense discapacitat.
- 2. Discapacitat mínima.
- 3. Paraparèsia o hemiparèsia lleu o moderada, monoparèsia greu.
- 4. Paraparèsia o hemiparèsia marcada, tetraparèsia moderada o monoplegia.
- 5. Paraplegia, hemiplegia o tetraparèsia marcada.
- 6. Tetraplegia.
- V. Desconeguda.

2.- Funció cerebel·losa

- 0. Normal.
- 1. Signes anormals sin discapacitat.
- 2. Atàxia lleu.
- 3. Atàxia moderada del tronc o les extremitats.
- 4. Atàxia greu de totes les extremitats.
- 5. Discapacitat per realitzar moviments coordinats degut a l'atàxia.
- V. Desconeguda.
- X. S'afegeix a cada xifra quan la presència de debilitat (funció piramidal de grau 3 o major) dificulta l'examen.

3.- Funció del tronc cerebral

- 0. Normal.
- 1. Presència de signes.
- 2. Nistagme moderat o altra discapacitat lleu.
- 3. Nistagme greu, debilitat extraocular marcada o discapacitat moderada relacionada amb altres parells cranials.
- 4. Disàrtria marcada o altra discapacitat significativa.
- 5. Discapacitat per deglutir o parlar.
- V. Desconeguda.

4.- Funció sensitiva

- 0. Normal.
- 1. Disminució de la sensibilitat vibratòria i del reconeixement tàctil de figures sobre la pell en 1 o 2 extremitats.
- 2. Lleugera disminució de la sensibilitat tàctil, dolorosa o postural i/o disminució moderada de la sensibilitat vibratòria en 1 o 2 extremitats o disminució de la sensibilitat vibratòria exclusivament en 3 o 4 extremitats.
- 3. Disminució moderada de la sensibilitat tàctil, dolorosa o postural i/o pèrdua de la sensibilitat vibratòria principalment en 1 o 2 extremitats o lleugera disminució de la sensibilitat tàctil o dolorosa i/o disminució moderada de totes les proves propioceptives en 3 o 4 extremitats.
- 4. Disminució marcada de la sensibilitat tàctil o dolorosa, o pèrdua de la propiocepció, soles o associades, en 1 o 2 extremitats o disminució moderada de la sensibilitat tàctil o dolorosa i/o disminució important de la sensibilitat propioceptiva en més de 2 extremitats.
- 5. Pèrdua de la sensibilitat en 1 o 2 extremitats com a característica predominant o disminució moderada de la sensibilitat tàctil o dolorosa i/o pèrdua de la propiocepció en la major part del cos per sota del cap.
- 6. Pèrdua de la sensibilitat per sota del cap com a característica predominant.
- V. Desconeguda.

5.- Funció visual

- 0. Normal.
- 1. Escotoma con agudesa visual corregida millor que 20/30.
- 2. Escotoma con agudesa visual màxima corregida de 20/30-20/59 en l'ull pitjor.
- 3. Escotoma de gran mida en l'ull pitjor, o disminució moderada en els camps, però amb una agudesa visual màxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
- 4. Disminució significativa del camp visual amb una agudesa visual màxima corregida de 20/100-20/200 en l'ull pitjor; grau 3 més agudesa visual de 20/60 o menys en l'ull millor.
- 5. Agudesa visual màxima corregida menor de 20/200 en l'ull pitjor; grau 4 més agudesa visual màxima de 20/60 o menys en l'ull millor.
- 6. Grau 5 més agudesa visual màxima de 20/60 o menys en l'ull millor.
- V. Desconeguda.
- X. S'afegeix als graus 0-6 quan existeix pal·lidesa temporal.

6.- Funció intestinal i vesical

- 0. Normal.
- 1. Degoteig a l'inici de la micció, urgència miccional o retenció urinària de grau lleu.
- 2. Degoteig inicial, urgència i retenció intestinal o urinària de grau moderat o incontinència urinària infreqüent.
- 3. Incontinència urinària freqüent.
- 4. Necessitat de sondatge pràcticament constant.
- 5. Pèrdua de la funció vesical.
- 6. Pèrdua de la funció vesical i intestinal.
- V. Desconeguda.

7.- Funció cerebral (o cognitiva)

- 0. Normal.
- 1. Alteració de l'estat d'ànim (sense afectar a la puntuació de la EDSS).
- 2. Deteriorament lleu de l'activitat mental.
- 3. Deteriorament moderat de l'activitat mental.
- 4. Deteriorament marcat de l'activitat mental (síndrome cerebral crònic moderat).
- 5. Demència o síndrome cerebral crònic greu o incompetent.
- V. Desconeguda.

8.- Altres funciones

- 0. Cap.
- 1. Qualsevol altre signe neurològic atribuïble a l'EM

Annex 1- ESCALA DE DISCAPACITAT DE KURTZE (EDSS):

0= Exploració neurològica normal (grau 0 en tots els sistemes funcionals [SF]; s'accepta funció cerebral de grau 1).

1= Sense discapacitat, signes mínims en un SF (és a dir, grau 1 en qualsevol funció que no sigui la cerebral).

1,5= Sense discapacitat, signes mínims en més d'un SF (més d'un grau 1 en qualsevol funció que no sigui la cerebral).

2= Discapacitat mínima en un SF (grau 2 en un d'ells i 0 o 1 en la resta).

2,5= Discapacitat mínima en dos SF (grau 2 en 2 SF i 0 o 1 en la resta).

3= Discapacitat moderada en un SF (grau 3 en un SF i 0 o 1 en la resta), o discapacitat lleu en 3 o 4 SF (grau 2 en 3 o 4 SF i 0 o 1 en la resta), tot i que amb plena capacitat de deambulació.

3,5= Plena capacitat de deambulació amb discapacitat moderada en un SF (un grau 3) i grau 2 en 1 o 2 SF, grau 3 en dos SF o grau 2 en 5 SF (0 o 1 en la resta).

4= Plena capacitat de deambulació sense ajuda, autosuficiència durant un període màxim de 12 hores diàries tot i presentar una discapacitat relativament greu de grau 4 en un SF (0 o 1 en la resta) o bé una combinació de graus menors que excedeixen els límits establerts en els punts anteriors. Capacitat de caminar uns 500 metres sense ajuda ni descans.

4,5= Plena capacitat de deambulació sense ajuda durant gran part del dia; capacitat de treballar la jornada completa, no obstant presentació de certes limitacions per a realitzar una activitat plena o necessitat d'ajuda mínima; caracteritzat per una discapacitat relativament greu que consisteix habitualment en grau 4 en un SF (0 o 1 en la resta) o una combinació de graus menors que excedeixen els límits dels punts anteriors. Capacitat de caminar uns 300 metres sense ajuda ni descans.

5= Capacitat de caminar uns 200 metres sense ajuda ni descans. Discapacitat suficientment greu com per afectar a l'activitat diària habitual. Equivalent a un 5 en un únic SF i 0 o 1 en la resta, o una combinació que superi les especificacions del punt 4.0.

5,5= Capacitat de caminar uns 100 metres sense ajuda ni descans; discapacitat suficientment greu com per impedir l'activitat diària habitual. (Equivalent a un grau 5 en un únic SF i 0 o 1 en la resta o una combinació de graus menors que acostumen a superar als del punt 4.0).

6= Necessitat d'ajuda intermitent o constant unilateral (bastó, crossa o cotilla) per caminar uns 100 metres amb o sense descans. (Equivalent a combinacions de més de dos graus 3+ en els SF).

6,5= Necessitat d'ajuda bilateral constant (bastons, crosses o cotilla) per caminar uns 20 metres sense descansar. (Equivalent a combinacions de més de dos graus 3+ en els SF).

7= Incapaç de caminar més de 5 metres inclús amb ajuda i limitat essencialment a estar en cadira de rodes; capaç de desplaçar-se sol amb la cadira de rodes i d'aixecar-se d'ella; estar en la cadira de rodes unes 12 hores diàries. (Equival a combinacions de més d'un grau 4+ en els SF i, molt rarament, a un grau 5 de la funció piramidal únicament).

7,5= Incapaç de fer uns quants passos; limitat a estar en cadira de rodes; pot necessitar ajuda per aixecar-se de la cadira; capaç de desplaçar-se sol amb la cadira, tot i que no tot el dia; pot necessitar una cadira de rodes amb motor. (Equival a combinacions de més d'un grau 4+ dels SF).

8= Limitat essencialment a estar en el llit o assegut o a ser traslladat amb cadira de rodes, tot i que pot estar fóra del llit gran part del dia; capaç de realitzar-se gran part de la neteja personal; pot utilitzar les mans eficaçment. (Equival a combinacions de grau 4+ en diferents sistemes).

8,5= Limitat a estar en el llit gran part del dia; pot utilitzar parcialment les mans i realitzar-se algunes tasques de la neteja personal. (Equival a combinacions de grau 4+ en diferents sistemes).

9= Pacient enllitat i no vàlid; pot comunicar-se i menjar. (Equival a combinacions de grau 4+ en la majoria dels sistemes).

9,5= Pacient enllitat i no vàlid total, incapaç de comunicar-se eficaçment i de menjar o de deglutir. (Equival a combinacions de grau 4+ en gairebé tots els sistemes).

10= Mort per EM.

Annex 2 - Taula 1. Descripció dels efectes adversos de cada preparat comercial d'IFN β , classificats segons la seva freqüència d'aparició:

Molt freqüents $\geq 1/10$ pacients

Freqüents $\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacients

Poc freqüents $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacients

Rars $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacients

Molt rars $< 1/10.000$ pacients

Freqüència no coneguda: No poden estimar-se a partir de les dades disponibles.

	AVONEX®	REBIF®	BETAFERON® / EXTAVIA®
Exploracions complementàries			
<i>Molt freqüents</i>		↑ asimptomàtic de les transaminases.	
<i>Freqüents</i>	↓ limfòcits, ↓ leucòcits, ↓ neutròfils, ↓ hematòcrit. ↑ potassi, ↑ N ureic sang.	↑ greu de les transaminases.	
<i>Poc freqüents</i>	↓ plaquetes.		
<i>Rars</i>			↓ pes.
<i>Freqüència no coneguda</i>	↓ o ↑ pes, Alt. funció hepàtica.		
Trastorns cardíacs			
<i>Rars</i>			Miocardiopatia, taquicàrdia, Palpitacions.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Miocardiopatia, Insuf. cardíaca congestiva, Palpitacions, arítmia, taquicàrdia.		
Alt. sang i sistema limfàtic			
<i>Molt freqüents</i>		↓ limfòcits, ↓ leucòcits, ↓ neutròfils, ↓ plaquetes, anèmia.	
<i>Poc freqüents</i>			Anèmia, ↓ plaquetes, ↓ leucòcits.
<i>Rars</i>			Limfadenopatia.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Pancitopènia, trombocitopènia.	Púrpura trombocitopènica trombòtica, Síndrome hemolític urèmic.	
Alt. Sistema Nerviós			
<i>Molt freqüents</i>	Cefalea ² .	Cefalea.	
<i>Freqüents</i>	Espasticitat muscular, hipoestèsia.		
<i>Rars</i>			Convulsions.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Simpt. neurològics, síncope ³ , hipertonia, mareig, parestèsia, epilèpsia, migranya.	Simpt. Neurològics, hipoestèsia, espasmes musculars, parestèsia, rigidesa, convulsions.	
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics			
<i>Freqüents</i>	Rinorrea.		
<i>Rars</i>	Dispnea.		Broncoespasme, Dispnea.
<i>Freqüència no coneguda</i>		Dispnea.	

Trastorns gastrointestinals			
<i>Freqüents</i>	Vòmits, diarrea, nàusees ² .	Vòmits, diarrea, nàusees.	
<i>Poc freqüents</i>			Vòmits, nàusees.
<i>Rars</i>			Pancreatitis.
Trastorns pell i teixit subcutani			
<i>Freqüents</i>	Erupció, ↑sudoració, contusió.	Pruït, erupció eritematosa, exantema papul·lar – macul·lar.	
<i>Poc freqüents</i>	Al·lopècia.		Urticària, erupció cutània, pruït, al·lopècia.
<i>Rars</i>			Decoloració de la pell.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Edema angioneuròtic, pruït, erupció vesiculosa, urticària, Empitjorament psoriasi.	Angioedema, urticària, edema multiforme, reacció cutània tipus eritema multiforme, Síndrome Stevens-Johnson, Al·lopècia.	
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu			
<i>Freqüents</i>	Espasmes musculars, dolor coll, miàlgia ² , artràlgia, dolor extremitats, dolor esquena, rigidesa muscular i osteoarticular.	Miàlgia, artràlgia.	
<i>Poc freqüents</i>			Miàlgia, hipertonia.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Lupus eritematós sistèmic, Debilitat muscular, artritis.		
Trastorns endocrins			
<i>Poc freqüents</i>		Hipo/hipertiroidisme.	
<i>Rars</i>			Hipo/hipertiroidisme, Alt. tiroides.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Hipo/hipertiroidisme.		
Trastorns metabolisme i de la nutrició			
<i>Freqüents</i>	Anorèxia.		
<i>Rars</i>			↑ triglicèrids, anorèxia.
Infeccions i infestacions			
<i>Poc freqüents</i>		Abcès en el lloc d'injecció.	
<i>Freqüència no coneguda</i>	Abcès en el punt d'injecció ¹ .	Infeccions i cel·lulitis en el lloc d'injecció.	
Trastorns vasculars			
<i>Freqüents</i>	Rubor facial.		
<i>Rars</i>			Hipertensió.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Vasodilatació.	Fenòmens tromboembòlics.	

Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració			
<i>Molt freqüent</i>	Simpt. pseudogripal, febre ² , calfreds, sudoració.	Simpt. pseudogripal, inflamació, inflamació en el lloc d'injecció.	Simpt. pseudogripal, febre, calfreds, reacció, inflamació i dolor en el lloc d'injecció.
<i>Freqüents</i>	Dolor, eritema i hematoma en el lloc d'injecció, astènia, dolor, fatiga ² , malestar, sudoració nocturna.	Dolor en el lloc d'injecció, fatiga, calfreds, febre.	Necrosi en el lloc d'injecció.
<i>Poc freqüents</i>	Sensació de cremor en el lloc d'injecció.	Necrosi i massa en el lloc d'injecció.	
<i>Rars</i>			Dolor toràctic, malestar, sudoració.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Reacció, inflamació, cel·lulitis ¹ , necrosi, hemorràgia en el lloc d'injecció, dolor toràctic.		
Trastorns Sistema Immunitari			
<i>Rars</i>			Reacció anafil·làctica.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Reacció o xoc anafil·làctic, Reacció hipersensibilitat.	Reacció anafil·làctica.	
Trastorns hepatobiliars			
<i>Poc freqüents</i>			↑ transaminases.
<i>Rars</i>			↑ bilirrubina en sang, ↑ GGT, Hepatitis.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Insuficiència hepàtica, Hepatitis, Hepatitis autoimmune.	Hepatitis amb o sense icterícia.	
Trastorns sistema reproductor i en la mama			
<i>Poc freqüents</i>	Metrorràgia, menorràgia.		
<i>Rars</i>			Trastorns menstruals.
Trastorns psiquiàtrics			
<i>Freqüents</i>	Insomni, depressió.	Insomni, depressió.	
<i>Poc freqüents</i>			Depressió.
<i>Rars</i>			Confusió, ansietat, labilitat emocional, intent de suïcidi.
<i>Freqüència no coneguda</i>	Suïcidi, psicosi, ansietat, confusió, labilitat emocional.	Intent de suïcidi.	
Trastorns oculars			
<i>Freqüència no coneguda</i>		Trastorns vasculars oculars, retinopatia, exudats, obstrucció artèria o vena retiniana.	

Annex 2 - Taula 2. Descripció dels efectes adversos dels preparats de Glatiramer, Natalizumab i Mitoxantrona classificats segons freqüència d'aparició:Molt freqüents $\geq 1/10$ pacientsFreqüents $\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientsPoc freqüents $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacientsRars $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientsMolt rars $< 1/10.000$ pacients

Freqüència no coneguda: No poden estimar-se a partir de les dades disponibles.

	COPAXONE® (Acetat de glatiramer)	TYSABRI® (Natalizumab)	MITOXANTRONA
Trastorns cardíacs			
<i>Molt freqüents</i>			Canvis transitoris de l' ECG després d'un tractament llarg, Arítmia.
<i>Freqüent</i>	Palpitacions, taquicàrdia.		Fracció d'ejecció ventricular esquerra reduïda asimptomàtica, Insuficiència cardíaca després de tractaments llargs, Bradicàrdia sinusal.
<i>Poc freqüents</i>	Extrasístoles, bradicàrdia sinusal, taquicàrdia paroxística.		
<i>Molt rars</i>			
<i>Freqüència no coneguda</i>			Cardiomiopatia, Infart de miocardi.
Alt. sang i sistema limfàtic			
<i>Molt freqüents</i>			Mielosupressió, Hipoplàsia de medul·la òssia.
<i>Freqüents</i>	Limfadenopatia.		
<i>Poc freqüents</i>	Leucocitosi, ↓ leucòcits, ↓ plaquetes, esplenomegàlia, morfologia anormal dels limfòcits.		
Alt. Sistema Nerviós			
<i>Molt freqüents</i>	Cefalea.		
<i>Freqüents</i>	Disgeusia, hipertonia, migranya, trastorn de la parla, síncope, tremolor.	Cefalea, mareig.	Cefalea, reaccions adverses neurològiques no específiques (mareig, somnolència, neuritis, convulsió, parestèsia moderada).
<i>Poc freqüents</i>	Síndrome del túnel carpià, trastorn cognitiu, convulsió, disgrafia, dislèxia, distonia, disfunció motora, mioclonus, neuritis, bloqueig neuromuscular, nistagme, paràlisi, paràlisi del nervi peroné, estupor, defecte del camp visual.		

Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics			
<i>Molt freqüents</i>	Dispnea.		
<i>Freqüents</i>	Tos, Rinitis estacional.		Rinitis.
<i>Poc freqüents</i>	Apnea, Sensació d'asfíxia, epistaxi, hiperventilació, Laringoespasme, malaltia pulmonar.		Dispnea.
Trastorns gastrointestinals			
<i>Molt freqüents</i>	Nàusees.		Nàusees i vòmits, estomatitis, diarrea, dolor abdominal. constipació, mucositis, gust alterat.
<i>Freqüents</i>	Trastorns anorrectals, estrenyiment, càries dental, dispèpsia, disfàgia, incontinència fecal, vòmits.	Vòmits, nàusees.	Sagnat gastrointestinal.
<i>Poc freqüents</i>	Colitis, Pòlips en el colon, enterocolitis, rots, úlcera esofàgica, periodontitis, Hemorràgia rectal, distensió de la glàndula salivar.		
<i>Freqüència no coneguda</i>			Pancreatitis.
Trastorns pell i teixit subcutani			
<i>Molt freqüents</i>	Rush.		Al·lopècia.
<i>Freqüents</i>	Equimosis, hiperhidrosi, pruit, trastorns de la pell, urticària.		Erupció, eritema.
<i>Poc freqüents</i>	Angioedema, dermatitis de contacte, eritema nodular, nòdul cutani.		Coloració blavosa de pell i ungles.
<i>Freqüència no coneguda</i>			Trastorns de les ungles (oncolisi, distròfia), Extravasació.
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu			
<i>Molt freqüents</i>	Artràlgia, Dolor d'esquena		
<i>Freqüents</i>	Dolor de coll.	Artràlgia.	
<i>Poc freqüents</i>	Artritis, bursitis, dolor en flancs, atròfia muscular, osteoartritis.		
Trastorns endocrins			
<i>Poc freqüents</i>	Goll, hipertiroidisme.		
Trastorns metabolisme i de la nutrició			
<i>Freqüents</i>	Anorèxia, ↑ pes.		Anorèxia.
<i>Poc freqüents</i>	Intolerància a l'alcohol, gota, hiperlipidèmia, hipernatrèmia, ↓ ferritina sèrica.		
<i>Freqüència no coneguda</i>			Hiperuricèmia.

Infeccions i infestacions			
<i>Molt freqüents</i>	Infeccions, grip.		Infeccions, Infecció del tracte respiratori superior, Infecció del tracte urinari.
<i>Freqüents</i>	Bronquitis, gastroenteritis, Herpes Simple, Otitis mitja, Rinitis, Abscessos dentals, Candidiasi vaginal.	Infecció del tracte urinari, Nasofaringitis.	Pneumònia, Sèpsis, Rinitis.
<i>Poc freqüents</i>	Abscessos, cel·lulitis, forúncles, Herpes Zoster, pielonefritis.		
<i>Freqüència no coneguda</i>			Infeccions oportunistes.
Trastorns vasculars			
<i>Molt freqüents</i>	Vasodilatació.		Hemorràgies.
<i>Freqüents</i>			Hipotensió.
<i>Poc freqüents</i>	Varius.		
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració			
<i>Molt freqüent</i>	Astènia, Dolor toràcic, Reaccions en el lloc d'injecció, Dolor.		Febre.
<i>Freqüents</i>	Calfreds, Edema facial, Atròfia en el lloc d'injecció, Reacció local, Edema perifèric, Edema, Pirèxia.		Fatiga, edema.
<i>Poc freqüents</i>	Enduriment, hipotèrmia, Inflamació i necrosis en el lloc d'injecció, alteració de la membrana mucosa.		Reaccions al·lèrgiques.
<i>Freqüència no coneguda</i>			Flebitis en el lloc de perfusió, Debilitat.
Trastorns Sistema Immunitari			
<i>Freqüents</i>	Hipersensibilitat.	Urticària	
<i>Poc freqüents</i>		Hipersensibilitat.	
<i>Freqüència no coneguda</i>			Reacció anafil·làctica.
Trastorns hepatobiliars			
<i>Freqüents</i>	Proves de funció hepàtica anormals.		Hepatotoxicitat, ↑ enzims hepàtics (ALAT).
<i>Poc freqüents</i>	Colelitiasi, Hepatomegalia.		
Trastorns sistema reproductor i en la mama			
<i>Molt freqüent</i>			Amenorrea.
<i>Poc freqüents</i>	Congestió mamària, disfunció erèctil, prolapse pèlvic,		

	Priapisme, trastorn prostàtic, trastorn testicular, Frotis cervical anormal. Hemorràgia vaginal, trastorn vulvovaginal.		
Trastorns psiquiàtrics			
<i>Molt freqüents</i>	Ansietat, depressió.		
<i>Freqüents</i>	Nerviosisme.		
<i>Poc freqüents</i>	Somnis anormals, estat confusional, eufòria, al·lucinacions, hostilitat, mania, Trastorns personalitat, intent de suïcidi.		Ansietat, confusió.
Trastorns oculars			
<i>Freqüents</i>	Diplopia, Trastorns oculars.		
<i>Poc freqüents</i>	Cataractes, Lesió de la còrnia, Ull sec, hemorràgia ocular, Ptois de la parpella, midriasi, Atrofia òptica.		Coloració blava reversible de la escleròtica.
<i>Freqüència no coneguda</i>			Conjuntivitis.
Neoplàsies benignes, malignes i no especificades			
<i>Freqüents</i>	Neoplasma cutània benigne, neoplasma.		
<i>Poc freqüents</i>	Càncer de pell.		
<i>Freqüència no coneguda</i>			Leucèmia aguda.
Trastorns de l'oïda i del laberint			
<i>Freqüents</i>	Trastorn auditiu.		
Trastorns renals i urinaris			
<i>Molt freqüents</i>			↑ concentració d'urea en sang.
<i>Freqüents</i>	Urgència urinària, polaquiuria, Retenció urinària		Coloració de la orina 24h post administració, Nefrotoxicitat, ↑ creatinina sèrica , ↑ N plasmàtic.
<i>Poc freqüents</i>	Hematúria, nefrolitiasi, Trastorns del tracte urinari, Anomalies en l'orina.		
Reaccions a la perfusió			
<i>Freqüents</i>	Mareig, nàusees, urticària i tremolors.		